

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR DERMATOLOGIE  
PROF. DR. DR. H.C. MICHAEL LANDTHALER  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

SPLIT-FACE STUDIE ZWEIER LAMPENSYSYSTEME ZUR  
TOPISCHEN PHOTODYNAMISCHEN THERAPIE  
AKTINISCHER KERATOSEN

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Richard Travník

2008



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR DERMATOLOGIE  
PROF. DR. DR. H.C. MICHAEL LANDTHALER  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

SPLIT-FACE STUDIE ZWEIER LAMPENSYSYSTEME ZUR  
TOPISCHEN PHOTODYNAMISCHEN THERAPIE  
AKTINISCHER KERATOSEN

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Richard Travník

2008

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Kühnel

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2009

# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>I. Einleitung</b> .....	1
<b>II. Theoretische Grundlagen</b> .....	2
II.1. Die Aktinische Keratose .....	2
II.1.1. Definition .....	2
II.1.2. Klinik .....	2
II.1.3. Epidemiologie .....	3
II.1.4. Pathogenese .....	4
II.1.5. Therapeutische Möglichkeiten .....	5
II.1.5.1. Physikalische Therapieverfahren .....	6
II.1.5.2. Chemische Therapieverfahren .....	7
II.1.5.3. Immunologische Therapieverfahren .....	7
II.1.5.4. Kombinierte Therapieverfahren .....	8
II.2. Grundlagen der Photodynamischen Therapie .....	9
II.2.1. Photosensibilisatoren .....	11
II.2.1.1. Voraussetzungen .....	11
II.2.1.2. Wirkungsweise therapeutisch genutzter Photosensibilisatoren ..	11
II.2.1.3. Anwendung von Protoporphyrin IX als Photosensibilisator in der PDT .....	12
II.2.2. Licht .....	13
II.2.2.1. Inkohärente Lichtquellen.....	13
II.2.2.2. LED-Lampen.....	14
II.3. Ziel der Studie .....	15
<b>III. Material und Methoden</b> .....	16
III.1. Voraussetzungen .....	16
III.2. Behandlungsablauf.....	16
III.3. Verlaufskontrolle .....	18
III.4. Statistische Auswertung.....	19
<b>IV. Ergebnisse</b> .....	20
<b>V. Diskussion</b> .....	40
<b>VI. Zusammenfassung</b> .....	46
<b>VII. Literaturverzeichnis</b> .....	47
<b>VIII. Lebenslauf</b> .....	52
<b>IX. Danksagung</b> .....	53

## **I. Einleitung**

Der technische und wissenschaftliche Fortschritt führt in der Medizin zu immer neuen Therapieverfahren. Die onkologisch orientierte Dermatologie hat in den letzten Jahren durch die Entwicklung viel versprechender Behandlungskonzepte epithelialer Tumoren besonders profitiert. Angesichts der steigenden Inzidenz Aktinischer Keratosen (AK) und spinözellulärer Karzinome (SCC) ist die konsequente Behandlung aller Aktinischen Keratosen von großer Bedeutung. Aufgrund der häufigen Lokalisation derer in kosmetisch empfindlichen Arealen wie dem Gesicht, werden neben einer effizienten Therapie ein bestmögliches funktions-ästhetisches Resultat und somit eine hohe Zufriedenheit des Patienten angestrebt. Vor diesem Hintergrund zeigt die Photodynamische Therapie (PDT) insbesondere bei großflächiger Ausbreitung der AKs ausgezeichnete Ergebnisse. Verschiedene Lichtsysteme, wie Laser oder Halogenlampen, wurden bisher für die PDT verwendet. Dank der neuartigen Entwicklungen im Bereich der Halbleitertechnik konnten neue leistungsfähige Lichtquellen in Form von LEDs („light emitting diodes“) hergestellt werden, die nicht zuletzt wegen ihres hohen Wirkungsgrades auch in der Medizin ihre Anwendung finden. Durch die gezielte Auswahl der Halbleitermaterialien können der Spektralbereich und somit die Effizienz des erzeugten Lichtes variiert werden. In der vorliegenden Untersuchung soll eine mögliche Verbesserung der PDT als etablierte Behandlungsmethode durch eine neue Lichtquelle evaluiert werden.

## **II. Theoretische Grundlagen**

### **II.1. Die Aktinische Keratose**

#### **II.1.1. Definition**

Die Aktinische Keratose (AK) ist definiert als Proliferation zytologisch atypischer Keratinozyten im Bereich der basalen Zone der Epidermis in chronisch lichtgeschädigter Haut. Bereits in sehr frühen Stadien Aktinischer Keratosen finden sich Mutationen im Tumorsuppressorgen p-53 und im Telomerasegen, sowie zytologische Atypien, die den Malignitätskriterien metastasierender spinozellulärer Karzinome (SCC) entsprechen. Aufgrund dieser onkogenetischen Biographie kann eine AK als präinvasives Plattenepithelkarzinom angesehen werden. Die maligne Dignität lässt die Bezeichnung initiales spinozelluläres Karzinom (ISC) treffender erscheinen und wirkt dem verharmlosenden Begriff der Aktinischen oder Solaren Keratose entgegen [19,32].

#### **II.1.2. Klinik**

Aktinische Keratosen betreffen nahezu ausschließlich chronisch-lichtexponierte Areale. Prädispositionsstellen sind Stirn und Glatze, Ohrmuschel, Wangen, Nasenrücken, Unterlippe, Unterarme und Handrücken. Der Durchmesser der Herde variiert von 1 mm bis über 2,5 cm [3]. Sie sind meist scharf begrenzt und rund, oval oder unregelmäßig geformt. AKs können ein hautfarbenes oder entzündlich gerötetes bis bräunlich pigmentiertes Kolorit aufweisen und bilden im Verlauf teils rau-hornige oder mit gelblichen, schmutzig-braunen Krusten versehene Herde [3]. Einzelne, oder multipel stehende Läsionen disseminieren oftmals über größere Hautareale, was zu dem Begriff der Feldkanzerisierung geführt hat. Man unterscheidet nach dem sehr variablen klinischen Befund einen erythematischen, keratotischen, pigmentierten, und Cornu-cutaneum Typ [3]. In der Regel bleiben die AKs asymptomatisch, manche Patienten klagen aber über ein Spannungsgefühl, Brennen oder Juckreiz. Darüber hinaus bestehen meist allgemeine Zeichen der chronisch-lichtexponierten Altershaut mit aktinischer Elastose, Hyper- und Depigmentierungen und Teleangiektasien [3]. Die Diagnose der AK wird in der Regel aufgrund des typischen klinischen Befundes und des Tastbefundes gestellt. In Zweifelsfällen ist allerdings, zum Beispiel um eine AK definitiv von einem invasiven SCC

zu unterscheiden, eine Probebiopsie mit dermatohistopathologischer Untersuchung erforderlich. Zur Abgrenzung gegenüber pigmentierten Hautveränderungen oder seborrhoischen Keratosen kann unterstützend ein Auflichtmikroskop verwendet werden. Weitere Differenzialdiagnosen sind die benigne lichenoid Keratose, die Keratosis lichenoides chronica, das Basalzellkarzinom (BCC) sowie das invasive SCC.

AKs treten vor allem bei älteren Patienten auf, da sie oft erst Jahre nach der Sonnenexposition entstehen. Nach einer Latenzzeit von 10-20 Jahren kommt es zur Ausbildung der AKs auf lichtgeschädigter Altershaut, wobei die Zahl der Herde im weiteren Leben zunimmt [3]. Einmal entstanden, persistieren die AKs in der Regel in ihrem In-situ-Level. Bei ca. 20% der AKs werden Spontanremissionen beobachtet [32]. Durch Analyse benachbarter AKs und metastasierender spinozellulärer Karzinome konnte jedoch gezeigt werden, dass ein signifikanter Anteil der AKs in ein invasives spinozelluläres Karzinom übergeht. Je nach Autor wird das theoretische Risiko des Übergangs einer AK in ein invasives SCC innerhalb von 10 Jahren zwischen 0,025% und 16% angegeben [11,23,32,40].

### II.1.3. Epidemiologie

Aktinische Keratosen sind die häufigsten Präkanzerosen der Haut. Vor allem der mitteleuropäisch hellhäutige Hauttyp (I-II nach Fitzpatrick) mit chronischer Sonnenexposition hat ein deutlich erhöhtes Risiko. In einer amerikanischen Studie wurde eine Prävalenz Aktinischer Keratosen von 11% der über 20-Jährigen und 25% der über 30-Jährigen angegeben [18]. Memon et al. berichten von einer Prävalenz von 15% bei der über 40-Jährigen britischen Bevölkerung [33]. Bei einer Prävalenz der nördlichen Hemisphäre von annähernd 15% der über 40-Jährigen sind alleine in Deutschland bis zu 10 Mio. Menschen von AKs betroffen. In Australien liegt die Prävalenz Aktinischer Keratosen sogar bei 45% der über 40-Jährigen. Im Durchschnitt können dort 8 Läsionen pro Patient beobachtet werden [40]. Typische Lokalisationen für AKs sind Hautareale, die der Sonne besonders ausgesetzt sind. Dazu zählen Kopfhaut, Akren, Nacken, Unterarme und Handrücken. Hier finden sich oft multiple Läsionen. Bei dunkel pigmentierten Menschen werden praktisch keine AKs beobachtet. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [32].

Bestimmte Gendefekte stellen prädisponierende Faktoren zur Entwicklung Aktinischer Keratosen dar [6]. So ist in Zusammenhang mit Xeroderma pigmentosum, Albinismus,



Bloom-Syndrom, Rothmund-Thomson-Syndrom und Cockayne-Syndrom das Risiko für das Auftreten Aktinischer Keratosen erhöht.

Auch eine chronische Immunsuppression, z.B. im Rahmen einer Organtransplantation, ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen, sowohl an der Haut als auch systemisch, assoziiert. Die Inzidenz kutaner prämaligener Epithelveränderungen wie AKs ist ebenfalls erhöht. Etwa 40% der Transplantatempfänger entwickeln bereits innerhalb der ersten 5 Jahre unter Immunsuppression Aktinische Keratosen. Durch lebenslange Immunsuppression steigt diese Zahl weiter an. Im weiteren Verlauf treten die AKs dann schneller in maligne, invasive SCC über als bei immunkompetenten Patienten. Diese weisen häufig besonders aggressive Merkmale, eine ungewöhnliche Morphologie und eine hohe Tendenz zur Metastasierung auf. Eine Mortalitätsrate bei organtransplantierten Patienten von 5 bis 8% wird auf maligne Tumoren zurückgeführt [54].

#### II.1.4. Pathogenese

Der wichtigste prädisponierende Faktor für das Auftreten Aktinischer Keratosen ist die UVB-Strahlung (280-320 nm). Andere Formen elektromagnetischer Strahlung wie UVA-Licht (320-400 nm), insbesondere in Verbindung mit der Applikation von Psoralenen im Rahmen einer PUVA-Therapie, ionisierende Strahlung oder Infrarotstrahlung können ebenfalls AKs induzieren [6]. Die chronische Exposition gegenüber UVB-Licht bewirkt vielfältige Mutationen in der DNA. Insbesondere die UVB-Strahlung interagiert mit der Keratinozyten-DNA und -RNA unter Bildung von Thymidin-Dimeren [53].

Nukleinsäuren absorbieren bevorzugt Licht der Wellenlänge der UVB- und UVC-Strahlung. Daher spielt UVA-Strahlung bei der Bildung der Thymidin-Dimere eine eher untergeordnete Rolle [6]. Durch die Bildung der Thymidin-Dimere werden häufig Punktmutationen hervorgerufen, die neoplastische Veränderungen der Keratinozyten zu Folge haben.

Eine relevante Mutation betrifft das Telomerasegen. Nimmt die Aktivität der Telomerase durch eine Mutation zu, so wird die Apoptose der betroffenen Zellen verzögert oder ausgesetzt [8]. Somit wird die Lebenszeit der Keratinozyten verlängert, was bis hin zur Immortalisierung dieser führen kann. In AKs wird die Telomerasemutation gehäuft beobachtet und findet im Rahmen der Karzinogenese der Keratinozyten bereits sehr früh statt [6].

Ein weiteres empfindliches Ziel für diese UV-induzierten DNA-Mutationen ist das Tumorsuppressorgen p-53. Das p-53-Gen kodiert für das im Zellkern wirkende p-53-Protein. Es bewirkt, dass betroffene, entartete Zellen der Apoptose zugeführt werden und überwacht somit die Integrität des Genoms. Mutationen im p-53-Gen, die in 90% aller spinözellulärer Karzinome (SCC) zu finden sind, sowie in der Mehrzahl der AKs, können jedoch zur Verhinderung der Apoptose als natürlichem Regulationsmechanismus führen. Als Folge kommt es zur klonalen Expansion der geschädigten Keratinozyten, die nach langem oder aggressivem Wachstum die Basalmembran durchdringen und in ein invasives SCC übergehen können [29].

Die Bedeutung von humanen Papillomviren (HPV) bei der Genese von Aktinischen Keratosen und spinözellulären Karzinomen wird nach wie vor kontrovers diskutiert. So konnten Meyer et al. bei 41% der untersuchten AKs und 69% der untersuchten SCC HPV-DNS nachweisen. Allerdings zeigte sich auch in bis zu 50% der mituntersuchten gesunden Haut HPV-DNS [34].

### II.1.5. Therapeutische Möglichkeiten

Zur Behandlung der AKs stehen zahlreiche Therapieoptionen zur Verfügung. Ausdehnung und Lokalisation der AKs sowie die individuelle Anamnese des Patienten sind entscheidend für die Wahl der geeigneten Therapie im Einzelfall. Der überwiegende Teil der medikamentösen Behandlungsmethoden erfordert lange Anwendungszeiten und es werden zum Teil ausgeprägte irritative Hautreaktionen hervorgerufen. Daher ist auch die Compliance des Patienten von großer Bedeutung. Nach ihrem Wirkprinzip kann die Therapie in physikalische, chemische, immunologische und kombinierte Verfahren unterteilt werden [3].

### II.1.5.1. Physikalische Therapieverfahren

Die physikalischen Therapieverfahren sind lokal destruktiv und bieten sich insbesondere zur Behandlung von Einzelherden an.

Die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff, entweder im offenen Sprayverfahren oder im geschlossenen Kontaktverfahren ist das am weitesten verbreitete Behandlungsverfahren für AKs [31]. Die Kryotherapie zeichnet sich durch eine einfache Durchführung aus. Die Behandlung ist allerdings schmerzhaft und es treten temporäre, oft bullöse Reaktionen mit Erythem und Schwellung an den behandelten Arealen auf. Teilweise kommt es auch zu einer bleibenden Pigmentverschiebung, überwiegend tritt eine Hypopigmentierung auf [3].

Die Heilungsraten sind sehr hoch. Eine randomisierte Studie mit insgesamt 699 untersuchten Herden ergab bei 2-malig durchgeführter Kryotherapie Heilungsraten von 81% bei oberflächlichen AKs, 71% bei normalen AKs und 69% bei hyperkeratotischen AKs [50].

Die Kürettage ist ebenfalls ein Standardverfahren für die Therapie von AKs [44]. Wie die chirurgische (Shave-) Exzision eignet sich die Kürettage besonders bei unklaren klinischen Befunden, da die Diagnose anschließend mithilfe einer dermatohistopathologischen Untersuchung des entfernten Gewebematerials gesichert werden kann.

Ablative Laserverfahren mit dem CO<sub>2</sub>-Laser [20] oder dem Erbium:YAG-Laser [25] bieten weitere Behandlungsmöglichkeiten. Allerdings steht hier kein Gewebe zur dermatohistopathologischen Analyse zur Verfügung.

Für die physikalischen Therapieverfahren ist jedoch mit Ausnahme der Kryotherapie eine Lokalanästhesie erforderlich, sodass sie mit einem erhöhten Zeitaufwand verbunden sind. Außerdem bestehen verschiedene Eingriffsrisiken, wie Pigmentverschiebung, Narbenbildung oder Wundheilungsstörungen.

### II.1.5.2. Chemische Therapieverfahren

Nach wie vor ist die Betupfung der AKs mit alkoholischer Podophyllin-Lösung (25%) ein häufig angewandtes Verfahren in der dermatologischen Praxis. Aufgrund der negativen Beurteilung der Inhaltsstoffe und toxischer Resorption wird die Behandlung mit Podophyllin jedoch zunehmend als kritisch eingestuft [3].

Eine andere Therapieoption ist die Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU). Dabei handelt es sich um ein klassisches Zytostatikum, das die DNS-Synthese und somit die Mitose beeinflusst. Die Therapie mit 5-FU (Efudix<sup>®</sup>-Salbe, 5%) ist in Deutschland zugelassen. Die Salbe wird 2-mal täglich auf die betroffenen Areale aufgetragen. Die Behandlungszeit beträgt bis zu 8 Wochen. In zahlreichen klinischen Studien zeigten sich Remissionsraten von 75-86%. Insbesondere die Kombination mit dem systemisch applizierten Retinoid Isotretinoin (Roaccutan<sup>®</sup>) kann allerdings zum Teil eine massive inflammatorische Lokalreaktion zur Folge haben. Deshalb kann die Compliance der Patienten reduziert sein [10]. Das bisher in Deutschland noch nicht zugelassene, niedrig dosierte 5-Fluorouracil (Carac<sup>®</sup>, 0,5%) bewirkte im Vergleich zur 5%-igen Formulierung bei gleicher Effektivität weniger Irritationen und wurde somit besser toleriert [30].

Topische Retinoide weichen bei der Behandlung von AKs zunehmend effektiveren Therapiealternativen und werden heute nur noch selten eingesetzt. In einer 2002 veröffentlichten Studie wurde sogar das gänzliche Fehlen einer kurativen Wirkung auf AKs beobachtet [7].

### II.1.5.3. Immunologische Therapieverfahren

Eine neue Behandlungsoption bei AKs ist Solaraze<sup>®</sup>-Gel, eine 3%-ige Diclofenac-Zubereitung. Das nichtsteroidale Antiphlogistikum wird für mindestens 3 Monate 2-mal täglich auf die erkrankten Stellen appliziert. Die Wirkung wird über die Hemmung der Prostaglandin-E2-Synthese erklärt, welche mit tumorfördernden Eigenschaften wie Angiogeneseinduktion und Immunsuppression in direkten Zusammenhang gebracht wird.

Die lange Behandlungsdauer und eine Ansprechrate von nur 47% sind für diese Form der Therapie von Nachteil. Da während der Behandlung aber nur leichte inflammatorische

Umgebungsreaktionen zu erwarten sind, ist die Patientencompliance in der Regel gut. Allergische Reaktionen in Form einer Kontaktdermatitis sind in seltenen Fällen beobachtet worden [21].

Die topische Applikation von Imiquimod (Aldara<sup>®</sup>-Creme, 5%) bietet eine weitere Therapieoption. Es handelt sich dabei um einen Immunmodulator, der an den primär auf antigenpräsentierenden Zellen liegenden Toll-like-Rezeptor (TLR7) bindet. Dadurch wird der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B aktiviert, was zu einer Hochregulation von IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 und anderen Zytokinen führt [37,47]. Als Nebenwirkung fällt insbesondere eine starke proinflammatorische Wirkung ins Gewicht [47]. Auch die Behandlung mit Imiquimod erfordert einen sehr langen Behandlungszeitraum von bis zu 16 Wochen. Stockfleth et al. untersuchten in einer randomisierten, doppel-blinden, Vehikel-kontrollierten Studie an 36 Patienten die Wirkung von 5%-iger Imiquimod-Creme. Nach 3 Mal wöchentlicher Applikation über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen, kam es bei 84% der AKs, die mit Imiquimod behandelt wurden, zu einer kompletten Abheilung, bei 8% zu einer partiellen Remission [47].

#### II.1.5.4. Kombinierte Therapieverfahren

Eine alleinige topische Applikation von Retinoiden ist für die Behandlung von AKs weniger geeignet, die Kombination aus systemisch verabreichtem Isotretinoin in niedriger Dosierung und topischer Gabe von 5-Fluorouracil hingegen scheint gute therapeutische Erfolge zu erzielen [3]. In einer bizentrischen Studie behandelten Sander et al. 27 Patienten mit disseminierten AKs, überwiegend im Kopfbereich, mit 20mg Isotretinoin p.o. und 2-maliger täglicher Applikation von 5-Fluorouracilsalbe (5%). Die Anwendungsdauer betrug im Mittel etwa 21 Tage. Hierunter gelang die Abheilung von 81% aller palpablen AKs.

Allerdings wurde das Auftreten schmerzhafter, zum Teil exsudativer krustöser Läsionen beschrieben, die sich erst 2-3 Wochen nach Absetzen der Therapie zurückbildeten [43].

Ein anderes Kombinationsverfahren, die Photodynamische Therapie (PDT), verbindet einen Photosensibilisator mit anschließender Beleuchtung mit rotem Licht. Sie ist Thema dieser Dissertationsschrift und wird daher gesondert in Kapitel II.2. behandelt.

## II.2. Grundlagen der Photodynamischen Therapie

Die Photodynamische Therapie ist ein neues Verfahren, das zur Behandlung von Tumoren und prämaligen Veränderungen insbesondere der Haut sowie der Mukosa verschiedener Hohlorgane geeignet ist.

Sie beruht auf der Wechselwirkung der drei Komponenten Photosensibilisator, Licht und Sauerstoff. Nach exogener (topischer) Applikation eines Photosensibilisators oder eines Prodrugs wird der Photosensibilisator bevorzugt im Tumorgewebe angereichert bzw. endogen im Tumorgewebe gebildet. Während der nachfolgenden Beleuchtung werden reaktive Sauerstoffspezies (engl.: reactive oxygen species, ROS) erzeugt, die im Gewebe zytotoxische Reaktionen hervorrufen. Die Beleuchtung erfolgt üblicherweise mit Licht des roten Spektralbereichs, da sowohl die Absorption (aufgrund der geringen Konzentrationen bzw. der kleinen Absorptionskoeffizienten endogener Chromophore), als auch die Streuung des Gewebes in diesem Spektralbereich relativ gering sind. Die begrenzte Eindringtiefe des Lichts limitiert das Anwendungsspektrum der Photodynamischen Therapie auf superfizielle Läsionen [49].

Die Photodynamische Therapie ist, wie sie hier dargestellt wird, in Deutschland seit 2002 zur Behandlung von AKs und BCCs zugelassen. Es wird ein Methylester der 5-Aminolävulinsäure, das 5-amino-4-oxo-pentanoat (MAOP), als Photosensibilisator verwendet und im Anschluss eine Beleuchtung mit rotem Licht durchgeführt [3].

Die PDT erzielt eine hohe Heilungsrate und exzellente kosmetische Ergebnisse, aber auch klinisch nicht manifeste Läsionen werden miterfasst. Die unkomplizierte Durchführung und die beliebige Wiederholbarkeit machen die PDT zur Behandlung multipler Läsionen und großflächig befallener Areale besonders geeignet. Gerade bei sehr ausgeprägten, großflächigen Befunden (Feldkanzerisierung), die einen Großteil der Patientenklintel charakterisieren, sind den weit verbreiteten physikalischen Therapieverfahren aufgrund der zum Teil ausgeprägten Nebenwirkungen Grenzen gesetzt. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die therapeutische Effektivität einer einmaligen PDT mit topisch applizierter 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und anschließender Beleuchtung mit rotem Licht und einer 3-wöchigen 5-FU-Behandlung (2-mal täglich appliziert) bei 17 Patienten mit AKs am Handrücken im Seitenvergleich dargestellt. In dieser Studie aus Großbritannien zeigte sich weder in der therapeutischen Effektivität, noch in den Schmerz- und Erythemscores ein Unterschied zwischen beiden Behandlungsmethoden. Die Patienten bevorzugten die PDT als

Therapieverfahren aufgrund des nur kurzen Schmerzintervalls während der 10-minütigen Behandlungsphase im Gegensatz zu einer länger anhaltenden und im Verlauf stetig zunehmenden Beeinträchtigung durch die 5-FU-Therapie [28].

In einer europäischen Multicenterstudie an 202 Patienten mit teilweise multiplen AKs wurde die Effektivität, Tolerabilität und das kosmetische Ergebnis einer PDT mit MAOP und anschließender Beleuchtung mit rotem Licht mit einer 1-malig durchgeführten Kryotherapie verglichen. Diese Studie ergab bei gleicher Effektivität ein deutlich besseres kosmetisches Ergebnis für die mit PDT behandelten Areale. Es konnten Heilungsraten von 75% bei oberflächlichen AKs, 66% bei normalen AKs und 52% bei hyperkeratotischen AKs nach PDT verzeichnet werden [50].

## II.2.1. Photosensibilisatoren

### II.2.1.1. Voraussetzungen

Photosensibilisatoren sind Moleküle, die Licht einer bestimmten Wellenlänge absorbieren. Die dabei aufgenommene Energie wird anschließend auf andere Moleküle übertragen. Für den Einsatz als Medizinprodukt muss ein Photosensibilisator bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Zunächst einmal muss es sich dabei um eine chemisch stabile Reinsubstanz handeln, um eine gezielte topische Applikation zu ermöglichen. Der Photosensibilisator muss außerdem ein definiertes Absorptionsmaximum besitzen. Um einen therapeutischen Effekt zu erzielen, sollte die Ausbeute an ROS möglichst hoch sein. Darüber hinaus kennzeichnen einen geeigneten Photosensibilisator bestimmte pharmakokinetische Eigenschaften, wie eine hohe Tumorselektivität und eine schnelle Ausscheidung [49].

### II.2.1.2. Wirkungsweise therapeutisch genutzter Photosensibilisatoren

Durch die Absorption von Licht werden die Photosensibilisatormoleküle aus ihrem energetischen Grundzustand in einen elektronisch angeregten Zustand befördert. Aus dem angeregten Zustand sind unterschiedliche Folgereaktionen möglich. Zum Beispiel können die angeregten Photosensibilisatormoleküle durch spontane Emission eines Photons (Fluoreszenz) oder strahlungslos in den energetischen Grundzustand zurückkehren.

Die für den photodynamisch therapeutischen Effekt relevante Reaktion ist eine Reaktion in Form eines Elektronentransfers (Typ-I-Mechanismus) oder eines Energietransfers (Typ-II-Mechanismus) auf ein geeignetes Substrat. In beiden Fällen entstehen reaktive ROS.

Dabei kehren die Photosensibilisatormoleküle in ihren energetischen Grundzustand zurück und sind prinzipiell wieder für die Absorption des Lichts und damit erneut für die Bildung von ROS verfügbar. Die entstehenden Sauerstoffradikale sind außerordentlich aggressiv und reaktionsfreudig. Sie können durch Oxidation verschiedenster Biomoleküle, wie beispielsweise ungesättigter Fettsäuren und Phospholipide, die physiologische Zellfunktion schädigen und eine Nekrose oder Apoptose induzieren. Da diese Sauerstoffradikale nur eine geringe Lebensdauer haben, ist die Diffusion innerhalb der Zelle limitiert [49].



### II.2.1.3. Anwendung von Protoporphyrin IX als Photosensibilisator in der PDT

Es gibt verschiedenste Photosensibilisatoren, die in der Medizin Verwendung finden. Bei der in unserer Arbeit verwendeten 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) bzw. deren Methylester MAOP handelt es sich um ein Prodrug, das erst in der Zelle in den gewünschten Photosensibilisator Protoporphyrin IX (PpIX) umgewandelt wird.

Um diesen Photosensibilisator in der Zelle zu platzieren, macht man sich eine natürliche Reaktion zu nutze: PpIX kommt natürlicherweise beim Menschen vor. Es wird in das Häm umgewandelt, das als prosthetische Gruppe zum Beispiel im Hämoglobin dient. Der erste Schritt in der PpIX-Synthese ist die Bildung von 5-ALA. 5-ALA wird physiologisch aus Glycin und Succinyl-Coenzym-A durch das Enzym 5-ALA-Synthase in den Mitochondrien gebildet. ALA verlässt nun das Mitochondrium und wird über verschiedene Zwischenschritte und unter Mitwirkung weiterer Enzyme im Zytoplasma in Coproporphyrinogen III umgesetzt. Dieses muss dann wieder in die Mitochondrien gelangen. Dort wird es wiederum über noch weitere Zwischenstufen in PpIX und dieses dann in das Häm umgewandelt [49].

Durch exogene Applikation von 5-ALA oder deren Methylester, wie in unserer Studie (Metvix<sup>®</sup>), wird dieser natürliche Regelkreis umgangen. In (prä-)malignen Läsionen kommt es zu einer Anreicherung von PpIX. Die Mechanismen, die zu einer bevorzugten Anreicherung in Tumoren und prämaligen Veränderungen führen, sind bisher nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden:

1. eine gesteigerte Penetration in die Läsionen (infolge der Beeinträchtigung einer physiologischen Barriere)
2. eine gesteigerte Aufnahme in die Zellen (infolge veränderter Eigenschaften transmembranärer Transportproteine)
3. eine veränderte Aktivität einzelner Enzyme
4. eine eingeschränkte Eisenverfügbarkeit

Aufgrund der tumorbiologischen Variabilität ist es wahrscheinlich, dass einzelne Mechanismen entsprechend der Tumorentität die Anreicherung von PpIX unterschiedlich beeinflussen [49].

## II.2.2. Licht

Eine wesentliche Voraussetzung zur Durchführung der Photodynamischen Therapie ist die Anregung des verwendeten Photosensibilisators durch Licht. Die Anforderungen an das applizierte Licht müssen dabei speziell auf den Photosensibilisator abgestimmt sein und Emissionsspektrum des Lichts und Absorptionsspektrum des Photosensibilisators möglichst gut übereinstimmen [49].

Für therapeutische Zwecke muss die Wellenlänge des Lichtes dem Absorptionsmaximum des Photosensibilisators entsprechen. Zu beachten ist, dass mit steigender Wellenlänge die Eindringtiefe des Lichtes zunimmt [49].

Der Kompromiss aus großer Eindringtiefe und Vermeidung von Lichtabsorption in körpereigenen Chromophoren einerseits sowie einer ausreichenden Lichtabsorption im Photosensibilisator andererseits führt in der Regel zur Verwendung von Licht des roten Spektralbereichs zwischen 600 und 700 nm [49]. Das Absorptionsmaximum von PpIX liegt bei 635 nm [49]. Neuere Lichtquellen, wie LED-Systeme, versuchen ihr Emissionsspektrum auf die therapeutisch wichtigen Wellenlängen zu begrenzen, um eine effizientere Behandlung zu ermöglichen.

Zur Beleuchtung im Rahmen der PDT stehen inkohärente und kohärente Lichtquellen zu Verfügung.

### II.2.2.1. Inkohärente Lichtquellen

Inkohärente Lichtquellen, wie Halogenlampen, und Laser sind seit geraumer Zeit in der Photodynamischen Therapie in Gebrauch [5,26,27,48], wobei diese grundlegend verschiedene Beleuchtungseigenschaften aufweisen. Da bereits bei einer Eindringtiefe in die Haut von weniger als 1 mm die Kohärenz verloren geht, sind kohärente Eigenschaften, wie beim Laser, für eine Lichtquelle in der PDT nicht zwingend notwendig [48]. Die Beleuchtung mit inkohärenten Lichtquellen ist einfacher in der Handhabung und kostengünstiger als die Bestrahlung mit Lasern und besitzt meist eine vergleichbare Wirksamkeit [9,46]. Inkohärente Lichtquellen bieten, im Gegensatz zum Laser, ein großes Beleuchtungsfeld, was ihre Handhabung erleichtert. In einer Sitzung können auch klinisch nicht erkennbare Herde miterfasst werden. Gerade bei der häufig vorliegenden Feldkanzerisierung durch AKs sind

inkohärente Lichtquellen somit besser für die PDT geeignet. Daher wird inkohärentes Licht im Wesentlichen für die PDT bei Hautläsionen eingesetzt (Abb. 1) [5].

Seit kurzem wird auch intensiv gepulstes Licht (IPL), bzw. variabel gepulstes Licht (VPL) im Rahmen der PDT verwendet. Es handelt sich hierbei nicht um einen monochromatischen Laser. Aus der Verwendung einer Halogenlampe resultiert ein erweitertes therapeutisch nutzbares Emissionsspektrum. In den frühen 90er Jahren entwickelt, kam es in der Dermatologie zunächst in anderen Gebieten, wie der kosmetischen Haarentfernung, zum Einsatz. Babilas et al. zeigten in einer 2007 veröffentlichten Studie, dass die Schmerzintensität der PDT mit VPL bei gleicher Wirksamkeit signifikant geringer ist als bei der verwendeten LED-Lichtquelle [1]. IPL zeichnet sich durch eine kurze Belichtungszeit aus und ermöglicht dadurch eine schmerzärmere Behandlung.

#### II.2.2.2. LED-Lampen

Neu entwickelte Lichtquellen für die PDT sind LEDs (light emitting diodes) mit einem relativ schmalen Emissionsspektrum (Abb. 2). Es gibt LED-Systeme, die dabei mit ihrem Emissionsspektrum sehr gut entsprechende Absorptionsmaxima der Photosensibilisatoren treffen. Sie sparen damit die zur Erzielung eines therapeutischen Effektes irrelevanten Wellenlängen aus und liefern eine gleichmäßige Lichtdosis in der optimalen Intensität. LEDs erzeugen daneben weniger Wärme als Halogenlampen, hypertherme Effekte werden vermieden, wie sie durch Lichtquellen mit hoher Intensität, wie inkohärenten Halogenlampen, hervorgerufen werden können. Aufgrund des optimal abgestimmten Emissionsspektrums der LED-Systeme sind die erforderlichen Beleuchtungszeiten somit auch deutlich kürzer als bei den Halogenlampen. Dadurch, dass eine geometrisch unterschiedliche Anordnung der LEDs möglich ist, können bei der Beleuchtung mit LED-Systemen anatomische Gegebenheiten, wie z. B. die Krümmung des Kopfes berücksichtigt werden.

Darüber hinaus haben LEDs eine hohe Lebensdauer und sind auf lange Sicht kostengünstiger. Ihre kompakte und leichte Bauweise mit einem damit verbundenen geringeren Gewicht macht die Anwendung der LED-Systeme in der PDT noch einfacher.



Abb. 1: Inkohärente Halogenlampe (PDT 1200L, Waldmann Medizintechnik, Villingen-Schwenningen, Deutschland)



Abb. 2: LED-System (LEDA, WaveLight AG, Erlangen, Deutschland)

### II.3. Ziel der Studie

Erste Fallberichte belegen die Wirksamkeit von LED-Systemen zur PDT von AKs.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte in Form einer kontrollierten Split-face-Studie die Wirksamkeit eines LED-Systems (LEDA, WaveLight AG, Erlangen, Deutschland) zur MAOP-PDT von AKs mit einer etablierten Lichtquelle, dem Hochdruckstrahler PDT 1200L (Waldmann Medizintechnik, Villingen-Schwenningen, Deutschland) verglichen werden. Die Gestaltung der Studie als Split-face-Studie ermöglichte es, einen intraindividuellen Vergleich zwischen beiden Behandlungsarmen zu ziehen. Die einzelnen Parameter konnten so unabhängig von möglichen Non-Respondern oder interindividuellen Unterschieden in der Porphyrinsynthese von allen Patienten bewertet werden. Neben der Remissionsrate der AKs sollten auch Schmerzhaftigkeit, Patientenzufriedenheit und kosmetische Kriterien evaluiert werden.

### **III. Material und Methoden**

#### **III.1. Voraussetzungen**

Für die randomisierte, klinische Studie wurden Männer und Frauen, im Alter zwischen 47 und 88 Jahren, mit Aktinischen Keratosen an Gesicht und Kapillitium rekrutiert. Die randomisierte Studie wurde von Dezember 2005 bis September 2006 in der Poliklinik für Dermatologie am Universitätsklinikum in Regensburg durchgeführt. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten für einen Seitenvergleich beider Lampensysteme wenigstens zwei Aktinische Keratosen in symmetrischer Verteilung aufweisen. Wichtigste Voraussetzung für eine Aufnahme in das Studienkollektiv war die Aufklärung und das Einverständnis der selektierten Patienten. Die Diagnose und Erfassung Aktinischer Keratosen erfolgte durch klinische Untersuchung. Altersdemenz, Schwangerschaft und Porphyrie galten als Ausschlusskriterien. Die Studie wurde der Ethikkommission der Universität Regensburg zur Begutachtung vorgelegt und die geplante Durchführung von dieser positiv beurteilt.

#### **III.2. Behandlungsablauf**

Im Vorfeld wurden die einzelnen AKs mittels eines Scores nach Olsen et al. [35] wie folgt in Klassen eingestuft. Der Infiltrationsgrad jeder AK wurde von 0 bis 4 bewertet: 0: keine tastbare Infiltration; 1: gerade tastbar; 2: mittelgradige Infiltration; 3: dicke Infiltration; 4: sehr dicke Infiltration. Nach dem gleichen Prinzip wurde der Grad der jeweiligen Verhornung eingestuft: 0: keine sichtbare Keratose; 1: gerade erkennbar; 2: mittelgradig; 3: dicke Keratose; 4: sehr dicke Keratose.

Die betroffenen Stellen wurden vor der Behandlung fotodokumentiert. Hierfür wurde eine PC-gestützte Digitalkamera in Kombination mit einer neuartigen Computersoftware verwendet, die im Weiteren noch genauer dargestellt werden. Vor der Behandlung wurden mit einer Ringkürette Verkrustungen vorsichtig entfernt und die Oberfläche angeraut. Metvix® (Wirkstoff: 5-amino-4-oxo-pentanoat, 16%ige Creme, Galderma, Düsseldorf) wurde auf die betroffenen, gereinigten Hautveränderungen appliziert. Dabei ist in keinem Fall eine Unverträglichkeit gegenüber der Creme aufgetreten. Die Creme wurde ca. 1 mm dick und mit einem zusätzlichen peripheren Sicherheitsrand von ca. 5 mm aufgetragen. Die Stellen wurden dann mit Okklusionsfolie (Tegaderm®; 3M, Borken, Deutschland) abgeklebt und zusätzlich

mit Aluminiumfolie und Pflaster lichtgeschützt bedeckt. Nach einer Inkubationszeit von  $187 \pm 14$  min wurde der Verband entfernt und überschüssige Salbe mit Zellstofftüchern abgenommen. Unmittelbar im Anschluss wurde mit der Beleuchtung begonnen. Der Randomisation entsprechend wurde eine Seite mit der Halogenlampe mit einer Lichtdosis von  $100 \text{ J cm}^{-2}$  und einer Intensität von  $160 \text{ mW cm}^{-2}$  beleuchtet. Nach der Beziehung

$$\text{Beleuchtungszeit [sec]} = \frac{\text{gewünschte Dosis [J/cm}^2\text{]}}{\text{Intensität [W/cm}^2\text{]}}$$

errechnete sich somit für den Hochdruckstrahler PDT 1200 L von Waldmann eine Beleuchtungszeit von 10 Minuten und 25 Sekunden.

Die kontralaterale Seite wurde dann mit der LED-Lampe beleuchtet mit einer Lichtdosis von  $40 \text{ J cm}^{-2}$  und einer Intensität von  $120 \text{ mW cm}^{-2}$ . Die höhere Intensität führte nach oben genannter Beziehung zu einer verkürzten Belichtungszeit von 5 Minuten und 33 Sekunden. Die Beleuchtungen beider Seiten erfolgten nacheinander, die Reihenfolge und die jeweilige Gesichtshälfte wurden per Los festgelegt. Die Beleuchtungsparameter wurden für beide Lichtquellen nach der Empfehlung des Herstellers gewählt. Nach Beendigung der Lichtbehandlung erfolgte durch die Patienten eine Klassifizierung des empfundenen Schmerzes für beide Seiten getrennt mittels visueller Analogskala (VAS). Diese ist eine üblicherweise 10 cm lange Linie, deren Endpunkte die beiden Extremempfindungen (0: kein Schmerz, 10: unerträgliche Schmerzen) darstellen. Die durch den Patienten zu erfolgende Markierung auf der nicht skalierten Linie soll dabei seine individuelle Schmerzempfindung repräsentieren. Die Lichtbehandlung wurde entsprechend der Anwendungsempfehlungen der MAOP-PDT bei AKs nur einmal durchgeführt.

### III.3. Verlaufskontrolle

Verlaufskontrollen fanden 2 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach erfolgter PDT statt. Bei jeder Nachuntersuchung wurden die betroffenen Stellen zur besseren Beurteilung des Behandlungsergebnisses mithilfe der oben im Text erwähnten PC-gestützten Digitalkamera (ZoomBrowser EX 5.0, Canon Utilities) fotodokumentiert. Um eine optimale Nachbeobachtung der behandelten Areale zu ermöglichen, wurde eine neuartige Computersoftware verwendet (FotoFinder mediscop, FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Deutschland). Dieses System erlaubte es, standardisierte Vorher/Nachher-Aufnahmen zu machen. Die zur Bildaufnahme notwendigen Einstellungen mussten nicht manuell vorgenommen werden. Da die Kamera komplett von der Software angesteuert wurde, übertrug der Rechner alle erforderlichen Einstellungsparameter wie Zoom, Blitz-Ausleuchtung, oder Belichtung automatisch auf die Kamera. Gleichzeitig wurde das Live-Bild auf dem Bildschirm des PC angezeigt. Die Bilder wurden von der Kamera wiederum auf den Computer übertragen und in einer Patienten-Datenbank gespeichert. Mit Hilfe der „Overlay-Funktion“ war es möglich, durch eine transparente Überlagerung der letzten Aufnahme mit dem Live-Bild den Patienten exakt wie bei der Erstaufnahme zu positionieren. Zusätzlich bot ein abnehmbarer Abstandhalter einen konstanten Abstand zur Haut von 32 cm. Dies gewährleistete identische Wiederholungsaufnahmen.

Zur Beurteilung des klinischen Ergebnisses im Verlauf wurde neben der Fotodokumentation die Erhebung des Infiltrations- und Keratosegrades vorgenommen. Das klinische Ergebnis wurde in diesem Zusammenhang als völlige Abheilung (CR), teilweise Abheilung (PR) oder als unveränderte Läsion (NR) charakterisiert. Einerseits wurde die Remission auf Läsionsbasis bewertet. Unabhängig von der Anzahl der Läsionen pro Patient, waren hier der Rückgang des Gesamtscores von Infiltration und Keratose und die erzielte Abheilung der behandelten Herde in beiden Behandlungsarmen ausschlaggebend. Andererseits war die Remissionsrate in Bezug auf die Läsionen auf Patientenbasis von Interesse. Dieser Betrachtungsweise liegt der Gedanke zugrunde, dass ein Patient nur dann als „geheilt“ betrachtet werden kann, wenn alle AKs in einem Behandlungsarm nach Abschluss der Verlaufskontrollen abgeheilt sind. Ansonsten gilt die jeweilige Behandlung als fehlgeschlagen (treatment failure).

Die Ergebnisse wurden in verschiedene Gruppen unterteilt. Die Gruppe „Patient“ sollte zeigen, ob alle mit dem jeweiligen System beleuchteten Herde eines Patienten nach Abschluss abgeheilt waren.

Da sowohl Patienten mit AKs im Gesicht, als auch Patienten mit Läsionen am Kapillitium in diese Studie aufgenommen wurden, sollten neben der Gruppe „Patient“ die Gruppen „Gesicht“ und „Kapillitium“ gegenüber gestellt werden, um vermeintliche Unterschiede im klinischen Ergebnis darzulegen. Nebenwirkungen, wie eine lokale phototoxische Reaktion, die bei der PDT zu erwarten ist, oder Schmerz, Schwellung, Rötung, Brennen, Juckreiz, Krusten, lokale Infektion, Erosion oder Hyper- oder Hypopigmentierung wurden nach der Lichtbehandlung und bei jeder Verlaufskontrolle notiert und auf einer Skala von 1 (gering) bis 10 (unerträglich stark) bewertet. Das kosmetische Ergebnis wurde vor der Lichtbehandlung, nach 3 und nach 6 Monaten sowohl von ärztlicher Seite, als auch durch den Patienten auf einer Skala von 1 (nicht zufrieden stellend) bis 10 (hervorragend) bewertet. Auch die periläsionalen Behandlungsareale wurden vor der Lichtbehandlung, nach 3 und nach 6 Monaten untersucht. Es wurden die Parameter Falten, Hyper- oder Hypopigmentierung, Behaarung, Rötung und Schuppung der behandelten Haut mit Zahlen von 0 bis 3 bewertet (0: nicht vorhanden; 1: kaum/leicht vorhanden; 2: mittelstark ausgeprägt; 3: stark ausgeprägt) und als Summenscore abgebildet. Die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung wurde sowohl 3 Monate nach der PDT, als auch 6 Monate nach der PDT erfragt und mithilfe einer Skala von 1 (nicht zufrieden stellend) bis 10 (hervorragend) bewertet.

### III.4. Statistische Auswertung

Die Bearbeitung der Datensätze erfolgte mit dem Programm SPSS 12.0 für Windows XP. Die statistische Analyse parametrischer Variablen, wie der Gesamt-Score für Infiltration und Keratose und die Einschätzung des kosmetischen Erscheinungsbildes durch Arzt und Patient im Verlauf sowie die Schmerzintensität während der Beleuchtung (mittels VAS) wurden mithilfe des Student's T-Tests für gepaarte Stichproben, bzw. für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Nicht-Unterlegenheit des LED-Systems gegenüber dem Halogenstrahler wurde zum Einen mithilfe des nicht-parametrischen 2-seitigen Wilcoxon-Rangsummentests und zum Anderen mit dem exakten Test nach Fisher untersucht. Alle statistischen Tests wurden bei 2-seitigen Wahrscheinlichkeitswerten unter 5% ( $p=0,05$ ) als signifikant erachtet.



## IV. Ergebnisse

Insgesamt haben 17 Patienten (7 Frauen und 10 Männer, mittleres Alter  $69,9 \pm 9,67$  Jahre) mit 131 AKs die Studie abgeschlossen. Es wurden nur Patienten einbezogen, die gleichmäßig verteilte Herde für einen Seitenvergleich aufwiesen (Abb. 3).

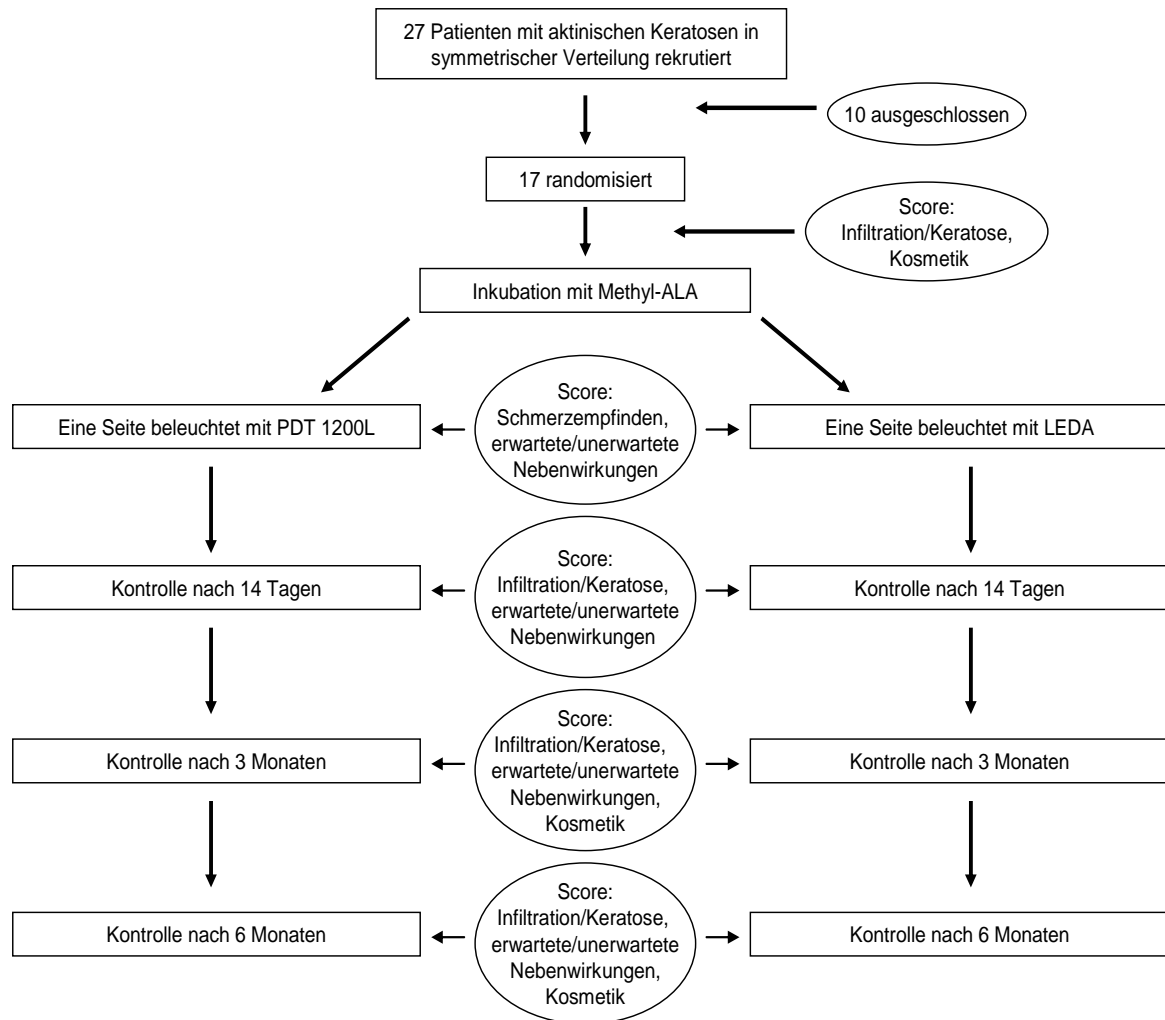


Abb. 3: Studienprofil: prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie im Seitenvergleich.

Alle Läsionen befanden sich ausschließlich im Gesicht ( $n=101$ ; 77,1%) oder auf der unbehaarten Kopfhaut ( $n=30$ ; 22,9%) (siehe Abb. 4, 5). Von den 17 Patienten wurden 14 mit Läsionen im Gesicht behandelt, und 3 Patienten mit Läsionen am Kapillitium. In Bezug auf die Anzahl und den Schweregrad der Läsionen waren die Behandlungsgruppen sehr ähnlich.

66 Herde wurden mit der inkohärenten Lampe PDT 1200L behandelt, 51 Herde davon befanden sich im Gesicht (77,3%), 15 Herde am Kapillitium (22,7%). Mit dem LED-System LEDA wurden 65 Herde behandelt, 50 davon im Gesicht (76,9%), 15 am Kapillitium (23,1%). Der Infiltrationsgrad und der Grad der Keratose aller Läsionen wurden nach Olsen et al. von 1 bis 4 eingestuft [35]. Der Infiltrationsgrad der AKs, welche mittels PDT 1200L beleuchtet wurden, lag bei  $0,40 \pm 0,43$ ; dem stand ein Infiltrationsgrad von  $0,45 \pm 0,32$  der AKs, die durch das LED-System LEDA beleuchtet wurden, gegenüber. Der Keratosegrad der zu behandelnden Läsionen lag für die PDT 1200L bei  $1,05 \pm 0,31$  und für die LEDA bei  $1,04 \pm 0,22$ . Der Gesamtscore für Infiltration und Keratose lag vor der Behandlung für die inkohärente Lichtquelle PDT 1200L bei  $1,45 \pm 0,64$ , für das LED-System LEDA bei  $1,49 \pm 0,40$ . Somit bestand in der Ausprägung der AKs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen ( $p=0,530$ , siehe Abb. 6).

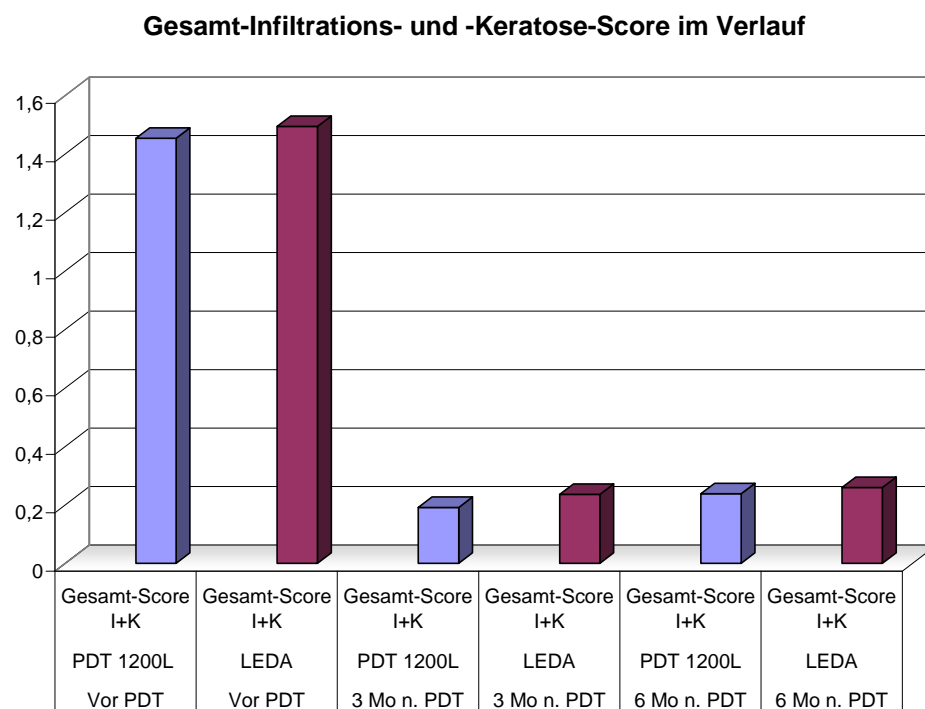


Abb. 6: Gesamt-Score für Infiltration und Keratose beider Behandlungsarme im Vergleich; vor der PDT, 3 Monate nach der PDT und 6 Monate nach der PDT.

Zu Beginn wiesen 127 (97%) Herde eine leichte Gesamtinfiltration und -verhornung auf. 4 (3%) der Herde wiesen eine mittelgradige Gesamtinfiltration und -verhornung auf. Keiner der Herde wies eine starke Gesamtinfiltration und -verhornung auf. Von den 51 AKs im Gesicht, die mit der PDT 1200L beleuchtet wurden, war die Gesamtinfiltration und -verhornung vor der Behandlung bei 50 lediglich leicht. Nur eine Läsion hatte eine mittelgradige Gesamtinfiltration und -verhornung. Die 15 Herde am Kapillitium, die mit der PDT 1200L beleuchtet wurden, wiesen zu Beginn ausschließlich eine leichte Gesamtinfiltration und -verhornung auf. Im vergleichenden Behandlungsarm des LED-Systems war im Vorfeld die Gesamtinfiltration und -verhornung bei 49 der 50 AKs im Gesicht leicht. Ein Herd wies eine mittelgradige Gesamtinfiltration und -verhornung auf. Von den 15 AKs am Kapillitium hatten 2 eine mittelgradige Gesamtinfiltration und -verhornung, die anderen 13 Läsionen wiesen ebenfalls eine leichte Gesamtinfiltration und -verhornung auf.

Das kosmetische Erscheinungsbild der periläsionalen, untersuchten Areale wurde ebenfalls analysiert. Es wurden 6 Kriterien, je nach Ausprägung, mit Zahlen von 0 bis 3 bewertet: Falten, Hyper- und Hypopigmentierungen, Behaarung, Rötung und Schuppung der periläsionalen Haut. Daraus wurde zusätzlich der Summenwert berechnet. Die Analyse ergab in der Summe vor der Behandlung sowohl für die inkohärente Lichtquelle PDT 1200L, als auch für das LED-System LEDA einen Wert von  $6,88 \pm 2,09$ . Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=1$ ; Tabelle 1).

Tabelle 1: Bewertung der Kosmetik vor und nach der PDT

Kosmetik (periläsional) vor und nach PDT (0: Merkmal nicht vorhanden; 3: stark ausgeprägt)						
	Vor PDT		Nach 3 Monaten		Nach 6 Monaten	
	PDT 1200L	LEDA	PDT 1200L	LEDA	PDT 1200L	LEDA
Falten	1,65 ± 1,11	1,65 ± 1,11	1,65 ± 1,11	1,65 ± 1,11	1,65 ± 1,11	1,65 ± 1,11
Hyperpigmentierung	1,65 ± 0,79	1,65 ± 0,79	1,76 ± 0,97	1,71 ± 0,92	1,76 ± 0,97	1,71 ± 0,92
Hypopigmentierung	1,12 ± 0,86	1,12 ± 0,86	1,18 ± 1,01	1,18 ± 1,01	1,18 ± 1,01	1,18 ± 1,01
Behaarung	0,29 ± 0,47	0,29 ± 0,47	0,29 ± 0,47	0,29 ± 0,47	0,29 ± 0,47	0,29 ± 0,47
Rötung	1,18 ± 0,81	1,18 ± 0,81	0,59 ± 0,71	0,59 ± 0,71	0,59 ± 0,71	0,59 ± 0,71
Schuppung	1,00 ± 0,61	1,00 ± 0,61	0,35 ± 0,49	0,35 ± 0,49	0,47 ± 0,51	0,47 ± 0,51
SUMME	6,88 ± 2,09	6,88 ± 2,09	5,82 ± 2,04	5,76 ± 2,02	5,94 ± 2,30	5,88 ± 2,29
p-Wert	1		0,317		0,317	
Bewertung Kosmetik (Gesamteindruck) durch: (1: nicht zufrieden stellend; 10: hervorragend)						
	Vor PDT		Nach 3 Monaten		Nach 6 Monaten	
	PDT 1200L	LEDA	PDT 1200L	LEDA	PDT 1200L	LEDA
Arzt	5,35 ± 1,80	5,35 ± 1,80	9,18 ± 1,01	9,18 ± 0,95	9,12 ± 1,22	9,18 ± 1,07
p-Wert	1		1		0,655	
Patient	5,76 ± 2,11	5,76 ± 2,11	9,41 ± 0,80	9,41 ± 0,80	9,35 ± 0,93	9,35 ± 0,93
p-Wert	1		1		1	

Darüber hinaus wurde der kosmetische Gesamteindruck der Behandlungsareale beurteilt. Sowohl von den Patienten, als auch von ärztlicher Seite wurden die Areale beider Behandlungsarme auf einer Skala von 1 (nicht zufrieden stellend) bis 10 (hervorragend) bewertet.

Die Patienten bewerteten den kosmetischen Gesamteindruck der Behandlungsareale beider Lampen vor der PDT einheitlich mit  $5,76 \pm 2,11$  ( $p=1$ ). Von ärztlicher Seite wurden die Behandlungsareale beider Lampen vor der Behandlung einheitlich mit  $5,35 \pm 1,80$  ( $p=1$ ) bewertet (siehe Tabelle 1). Auch hier ergab sich in beiden Fällen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Bevor mit der PDT begonnen wurde, wurden bei jedem Patienten die Herde vorbereitet. Verkrustungen wurden mit einer Ringkürette vorsichtig entfernt und die Oberfläche angeraut. Nach der Applikation der Metvix<sup>®</sup>-Creme wurden die Läsionen, vor Luft und Licht geschützt, für  $187 \pm 14$  min inkubiert. Die anschließende Beleuchtung der beiden Behandlungsarme erfolgte nacheinander. Die PDT führte in beiden Behandlungsarmen bei allen Patienten zu lokalen Nebenwirkungen. Am häufigsten berichteten die Patienten über einen stechenden und brennenden Schmerz während und nach der Beleuchtung (inkohärente Lichtquelle 100 %, LED-System 100 %).

Die Schmerzhaftigkeit der Behandlung, die mittels visueller Analogskala (VAS) von 0 bis 10 eingestuft wurde, war im Mittel während beiden Beleuchtungen gleich. Für die inkohärente Lichtquelle PDT 1200L gaben die Patienten einen mittleren Wert von  $5,72 \pm 2,25$  an, für das LED-System LEDA einen mittleren Wert von  $5,71 \pm 2,44$ . Zwischen beiden Lichtquellen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,988$ ; siehe Tabelle 3, Abb. 7). Es fällt auf, dass viele Patienten einen zum Teil erheblichen Unterschied in der Schmerzbeurteilung der beiden Behandlungsarme äußerten (siehe Abb. 7). In beiden Behandlungsarmen war bei allen Patienten eine Luftkühlung (SmartCryo, DEKA, Neu-Ulm) während der Beleuchtung notwendig. In keinem Fall musste die Behandlung aufgrund von starken Schmerzen abgebrochen werden.

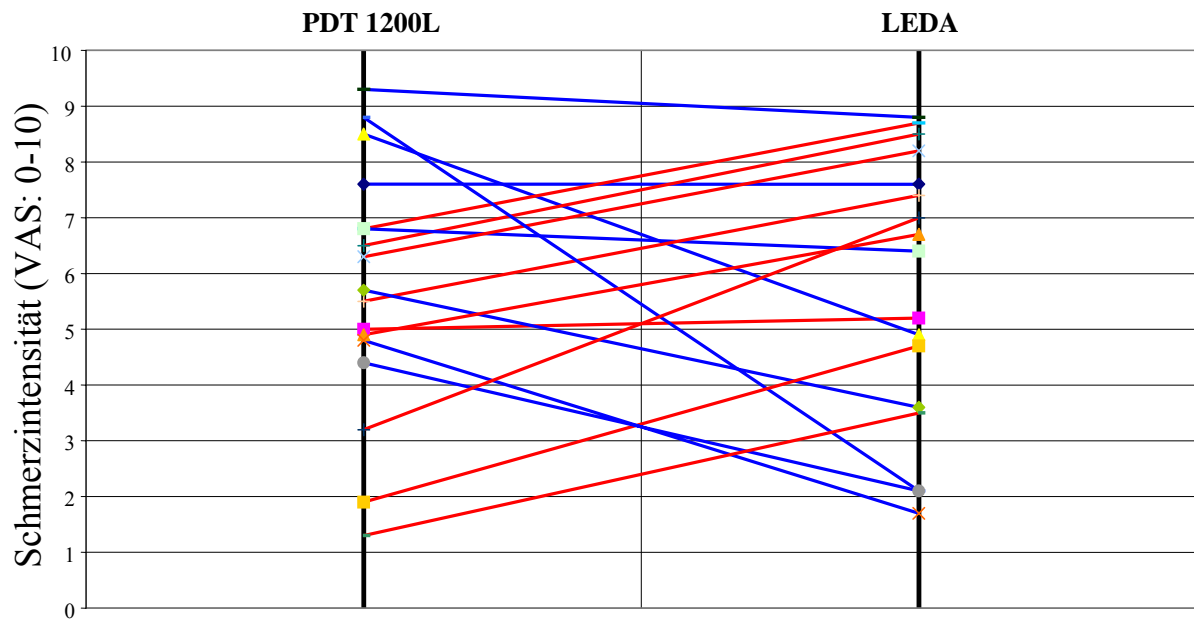


Abb. 7: Werte für die Schmerzintensität (auf VAS) unmittelbar nach Beleuchtung der jeweiligen Seite. Korrespondierende Werte sind mit Balken verbunden (rot: niedrigerer VAS-Wert für PDT 1200L; blau: niedrigerer VAS-Wert für LEDA; 0: kein Schmerz; 10: unerträglicher Schmerz).

In allen AK-tragenden Behandlungsarealen, die entweder mit der inkohärenten Lampe oder dem LED-System beleuchtet wurden, traten 2 bis 4 Tage nach der Beleuchtung Erytheme und Verkrustungen auf, die für 10 bis 14 Tage bestehen blieben. Bei den Verlaufskontrollen nach 3 Monaten und nach 6 Monaten waren allenfalls noch eine geringgradige Rötung, Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung an den behandelten Hautarealen erkennbar (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Nebenwirkungen und Hautreaktionen nach der PDT

<b>Nebenwirkungen und Hautreaktionen (1: gering; 10: unerträglich stark)</b>						
	Unmittelbar nach Beleuchtung		Nach 3 Monaten		Nach 6 Monaten	
	PDT 1200L	LED A	PDT 1200L	LED A	PDT 1200L	LED A
Rötung	3,41 ± 1,46	3,47 ± 1,50	0,53 ± 0,72	0,53 ± 0,72	0,06 ± 0,24	0,06 ± 0,24
Schwellung	0,12 ± 0,33	0,06 ± 0,24	0	0	0	0
Brennen	4,53 ± 1,66	4,88 ± 1,96	0	0	0	0
Juckreiz	1,24 ± 1,68	1,59 ± 2,03	0	0	0	0
Krusten	-	-	0,12 ± 0,33	0,12 ± 0,33	0	0
Lokale Infektion	-	-	0	0	0	0
Erosionen	-	-	0	0	0	0
Hyperpigmentierung	-	-	0,59 ± 1,23	0,53 ± 1,12	0,29 ± 0,99	0,29 ± 0,99
Hypopigmentierung	-	-	0,47 ± 1,07	0,47 ± 1,07	0,29 ± 0,99	0,29 ± 0,99

Tabelle 3: Vergleich PDT 1200L - LEDA in Bezug auf Schmerzen (während der Behandlung), Gesamt-Infiltrations- und Keratose-Score (3 Monate und 6 Monate nach PDT) und Patientenzufriedenheit (3 Monate und 6 Monate nach PDT).

<b>Vergleich PDT 1200L - LEDA</b>			
	PDT 1200L	LED A	p-Wert
Schmerzen (während Behandlung)	5,72 ± 2,25	5,71 ± 2,44	p=0,988
Gesamt-Infiltrations- und Keratose-Score (3 Monate nach PDT)	0,19 ± 0,27	0,24 ± 0,32	p=0,546
Gesamt-Infiltrations- und Keratose-Score (6 Monate nach PDT)	0,24 ± 0,38	0,26 ± 0,32	p=0,812
Patientenzufriedenheit (3 Monate nach PDT)	9,41 ± 0,80	9,41 ± 0,80	p=1
Patientenzufriedenheit (6 Monate nach PDT)	9,35 ± 0,93	9,35 ± 0,93	p=1

Die Gesamtinfiltration und -keratose lag 3 Monate nach PDT bei  $0,19 \pm 0,27$  (PDT 1200L) bzw. bei  $0,24 \pm 0,32$  (LEDA). Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen ( $p=0,546$ ; siehe Tabelle 3, Abb. 6).

Nach 6 Monaten betrug die Gesamtinfiltration und -keratose  $0,24 \pm 0,38$  (PDT 1200L) und  $0,26 \pm 0,32$  (LEDA). Es ergab sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen ( $p=0,812$ ; siehe Tabelle 3, Abb. 4, 5, 6).

Die Rate der vollkommen abgeheilten Läsionen betrug 3 Monate nach der Behandlung insgesamt 81,8% (54 von 66 Läsionen) für die PDT 1200L und für die LEDA 80,0% (52 von 65 Läsionen). Sechs Monate nach der PDT ergaben sich Remissionsraten von 80,3% (53 von 66 Läsionen) für die PDT 1200L und 78,5% (51 von 65 Läsionen) für die LEDA.

Von den Läsionen im Gesicht, die mit der PDT 1200L beleuchtet wurden, waren nach 3 Monaten 43 Herde klinisch inapparent (84,3%), 8 Läsionen waren noch zu erkennen (15,7%). Von den Herden am Kapillitium in diesem Behandlungsarm waren nach 3 Monaten 11 Herde abgeheilt (73,3%), 4 Herde waren noch vorhanden (26,7%). Es liegt hier kein statistisch signifikanter Unterschied in der Abheilung zwischen den behandelten Läsionen im Gesicht und am Kapillitium vor ( $p=0,446$ , Abb. 8a). In dem Behandlungsarm der LEDA waren nach 3 Monaten 42 Herde im Gesicht nicht mehr zu erkennen (84,0%), 8 Herde waren nicht abgeheilt (16,0%). Am Kapillitium waren im Behandlungsareal der LEDA nach 3 Monaten 10 Läsionen abgeheilt (66,7%), 5 Läsionen waren nicht abgeheilt (33,3%). Auch bei der LEDA ergab sich zwischen den behandelten Arealen im Gesicht und am Kapillitium kein statistisch signifikanter Unterschied in der Abheilung ( $p=0,157$ , Abb. 8b).



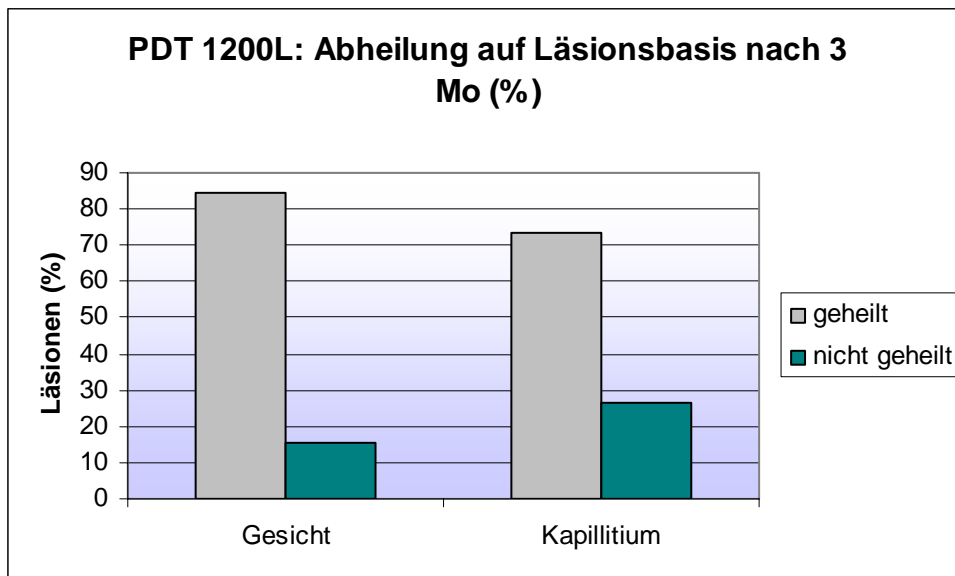


Abb. 8a: Abheilung der Läsionen in Gesicht und Kapillitium im Behandlungsarm der PDT 1200L nach 3 Mo (Angaben in %).

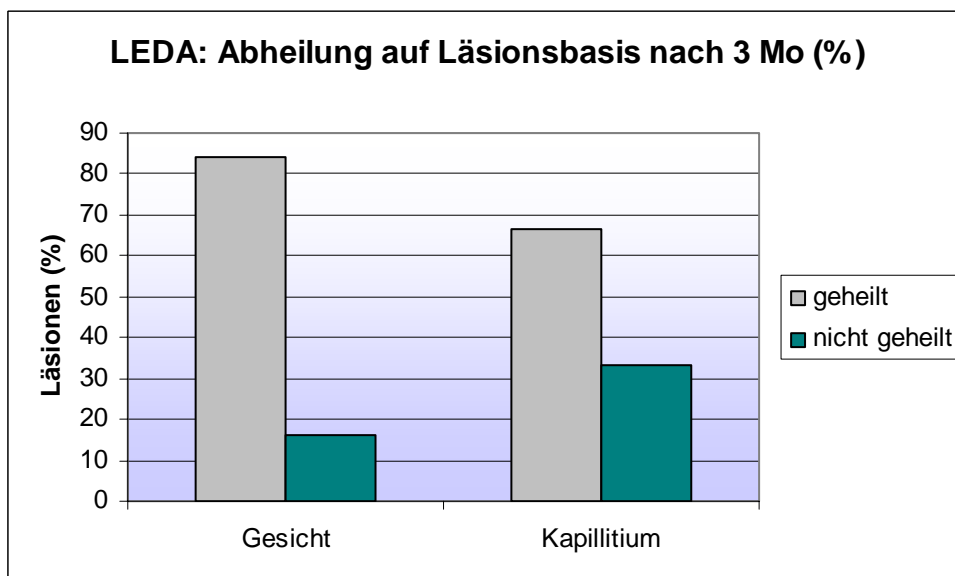


Abb. 8b: Abheilung der Läsionen in Gesicht und Kapillitium im Behandlungsarm der LEDA nach 3 Mo (Angaben in %).

Nach 6 Monaten waren im Behandlungsareal der PDT 1200L 42 der Läsionen im Gesicht abgeheilt (82,4%), 9 Läsionen waren nicht komplett abgeheilt (17,6%). Von den Herden am Kapillitium, die mit der PDT 1200L beleuchtet wurden, waren nach 6 Monaten 11 Herde abgeheilt (73,3%), 4 Herde waren noch zu erkennen (26,7%). Der Unterschied zwischen der Abheilung der Läsionen im Gesicht und am Kapillitium im Behandlungsarm der PDT 1200L war auch nach 6 Monaten statistisch nicht signifikant ( $p=0,471$ , Abb. 9a). Auf der mit der LEDA behandelten Seite waren nach 6 Monaten 41 der im Gesicht befindlichen Läsionen

abgeheilt (82,0%), 9 der Läsionen zeigten sich als nicht komplett abgeheilt (18,0%). Von den mit der LEDA behandelten Herden am Kapillitium, waren nach 6 Monaten 10 Herde abgeheilt (66,7%), 5 Läsionen konnten durch die Therapie nicht geheilt werden (33,3%). Auch hier war die Abheilung der Läsionen im Gesicht und am Kapillitium statistisch nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,282$ , Abb. 9b). Die Abbildungen 8 und 9 verdeutlichen die Abheilung der Läsionen in Gesicht und Kapillitium getrennt für beide Behandlungsarme.

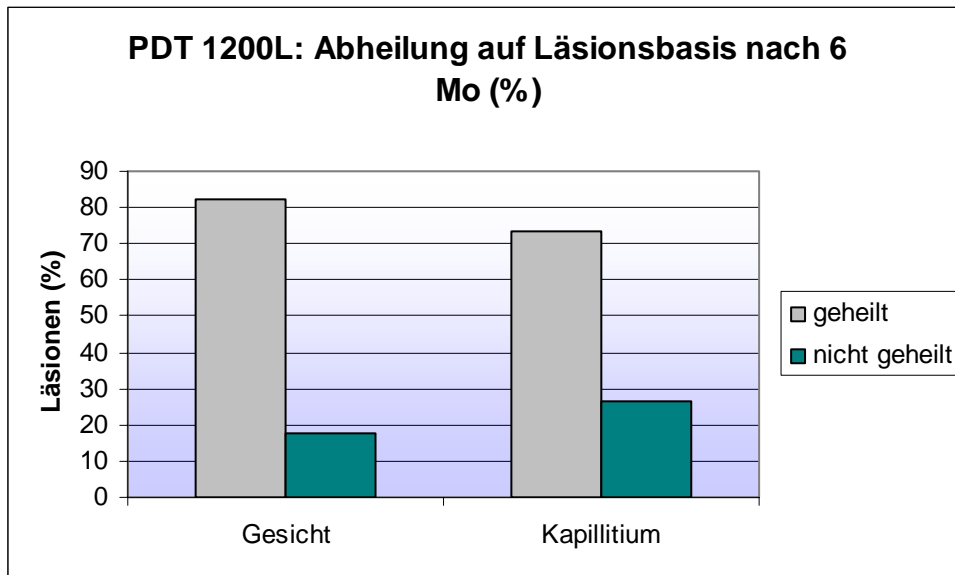


Abb. 9a: Abheilung der Läsionen in Gesicht und Kapillitium im Behandlungsarm der PDT 1200L nach 6 Mo (Angaben in %).

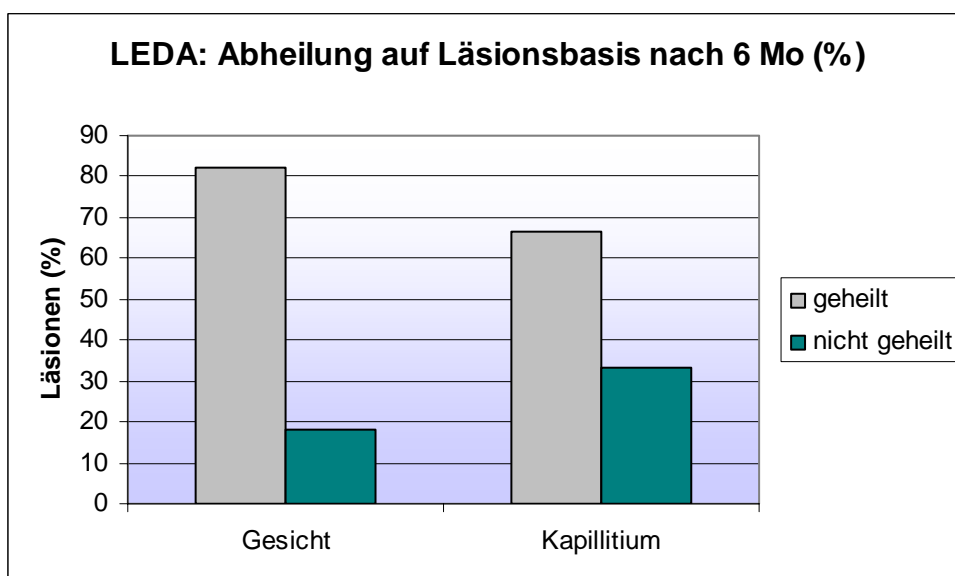


Abb. 9b: Abheilung der Läsionen in Gesicht und Kapillitium im Behandlungsarm der LEDA nach 6 Mo (Angaben in %).

Um interindividuelle Reaktionsunterschiede auszugleichen, wurden beide Lampen an gleichen Patienten im Seitenvergleich angewandt.

Betrachtet man die Abheilung bezogen auf die Patienten, so ergab sich folgendes Ergebnis.

Nach 3 Monaten waren im Behandlungsarm der PDT 1200L bei 9 der Patienten, die im Gesicht behandelt wurden, alle Läsionen abgeheilt (64,3%), bei den anderen 5 Patienten, bei denen Läsionen im Gesicht behandelt wurden, kam es zu einer partiellen Remission (35,7%).

Von den 3 Patienten, die Läsionen am Kapillitium hatten, war in diesem Behandlungsarm nach 3 Monaten nur einer läsionsfrei (33,3%), bei den anderen beiden Patienten kam es immerhin zu einer partiellen Remission am Kapillitium (66,6%). Der Erfolg der Behandlung mit der PDT 1200L ist getrennt nach Gesicht und Kapillitium in Abb. 10 dargestellt (Abb. 10a).

Im Behandlungsarm der LEDA waren 9 der behandelten Patienten-Areale, die sich im Gesicht befanden, nach 3 Monaten komplett abgeheilt (64,3%), 5 waren nur teilweise abgeheilt (35,7%). Am Kapillitium kam es in diesem Behandlungsarm bei keinem der 3 Patienten zu einer Remission aller Läsionen (0%), wohl aber zu einer partiellen Remission bei allen Patienten (100%). Im statistischen Vergleich beider Behandlungsarme ergab sich nach 3 Monaten weder in Bezug auf die Läsionen im Gesicht ( $p=1$ ), noch im Hinblick auf die Herde am Kapillitium ( $p=1$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen PDT 1200L und LEDA.

Der Erfolg der Behandlung mit der LEDA ist getrennt nach Gesicht und Kapillitium in Abb. 10 dargestellt (Abb. 10b).

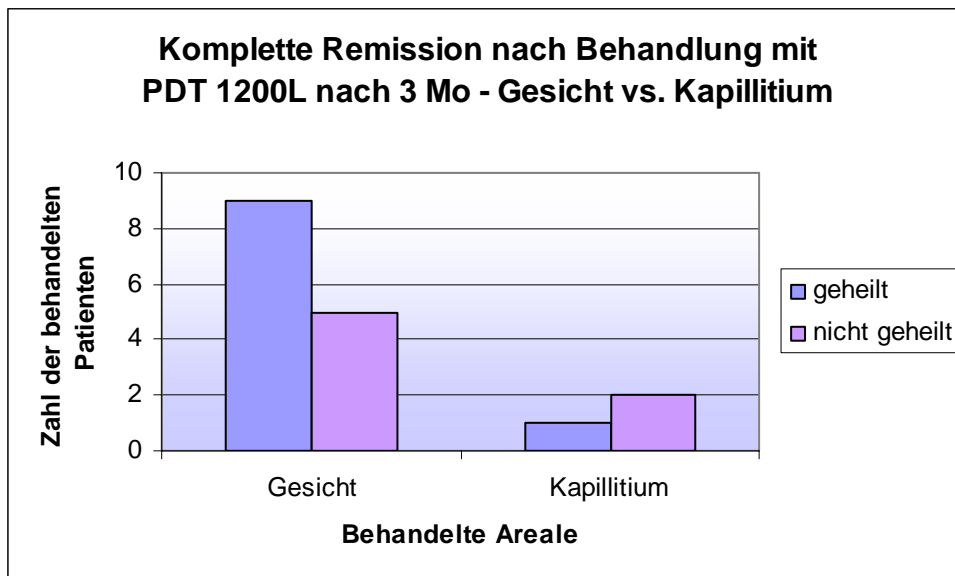


Abb. 10a: Anzahl der Patienten mit kompletter Remission im mit PDT 1200L behandelten Areal nach 3 Mo nach PDT (Gesicht vs. Kapillitium).

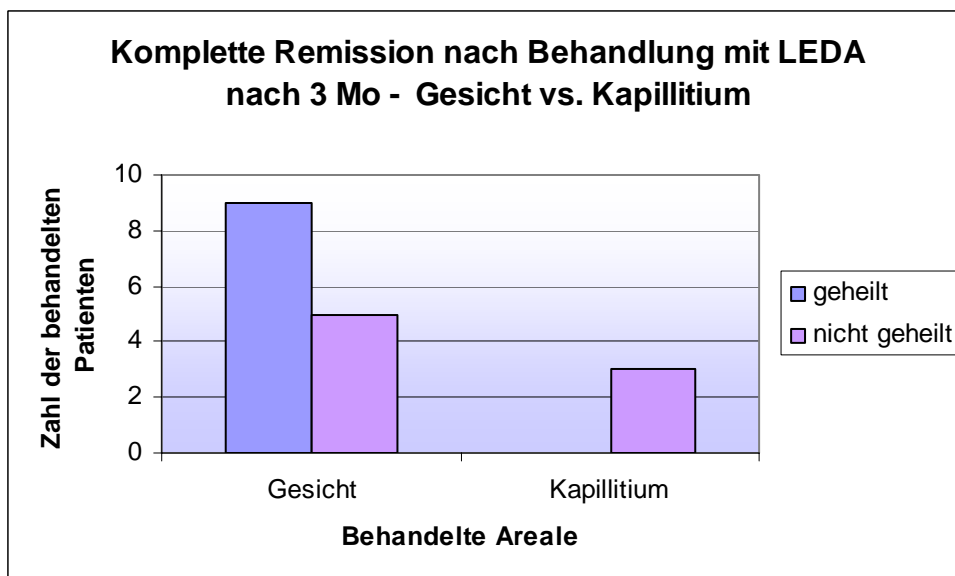


Abb. 10b: Anzahl der Patienten mit kompletter Remission im mit LEDA behandelten Areal nach 3 Mo nach PDT (Gesicht vs. Kapillitium).

Nach 6 Monaten stellte sich im Behandlungsarm der PDT 1200L bei 8 der Patienten eine komplette Remission der Läsionen im Gesicht ein (57,1%), bei 6 Patienten zeigte sich eine partielle Remission bzw. ein Rezidiv. Am Kapillitium kam es nach 6 Monaten zu einem Rezidiv in diesem Behandlungsarm, sodass bei keinem Patient die Läsionen am Kapillitium dauerhaft abgeheilt blieben (0%).

Der Erfolg der Behandlung mit der PDT 1200L nach 6 Monaten ist getrennt nach Gesicht und Kapillitium in Abb. 10 dargestellt (Abb. 10c).

Auf der mit der LEDA behandelten Seite waren nach 6 Monaten bei 8 der Patienten alle Läsionen im Gesicht abgeheilt (57,1%), bei 6 stellte sich eine partielle Remission ein, oder es kam es zu Rezidiven (42,9%). Die Herde am Kapillitium, die mit dem LED-System behandelt wurden, waren nach 6 Monaten, wie im Behandlungsarm des Halogenstrahlers, bei keinem Patienten komplett abgeheilt (0%), die partielle Remission war unverändert gegenüber der Kontrolle nach 3 Monaten. Auch nach 6 Monaten ergab der statistische Vergleich beider Behandlungsarme weder in Bezug auf die Läsionen im Gesicht ( $p=1$ ), noch im Hinblick auf die Herde am Kapillitium ( $p=1$ ) einen signifikanten Unterschied zwischen PDT 1200L und LEDA. Der Erfolg der Behandlung mit der LEDA nach 6 Monaten ist getrennt nach Gesicht und Kapillitium in Abb. 10 dargestellt (Abb. 10d).

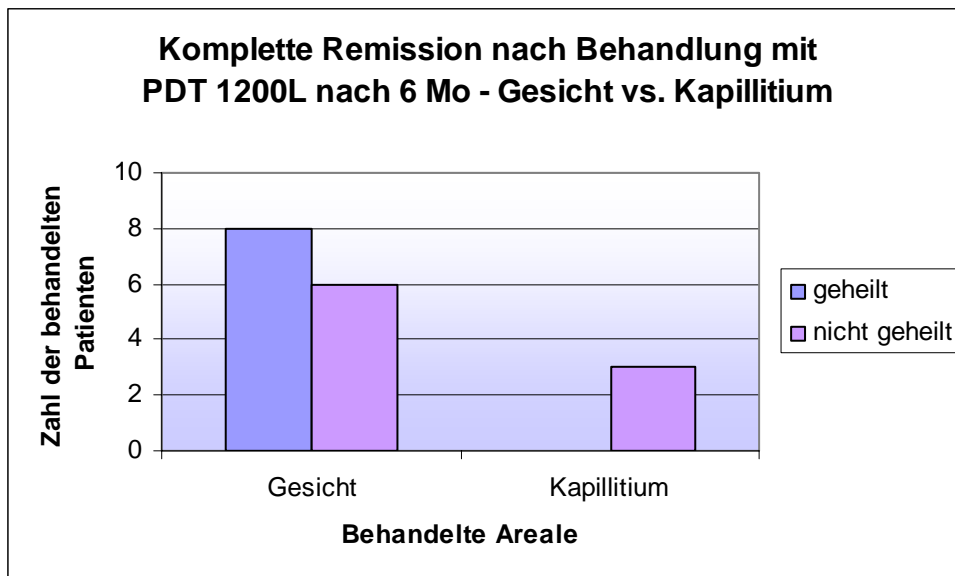


Abb. 10c: Anzahl der Patienten mit kompletter Remission im mit PDT 1200L behandelten Areal nach 6 Mo nach PDT (Gesicht vs. Kapillitium).

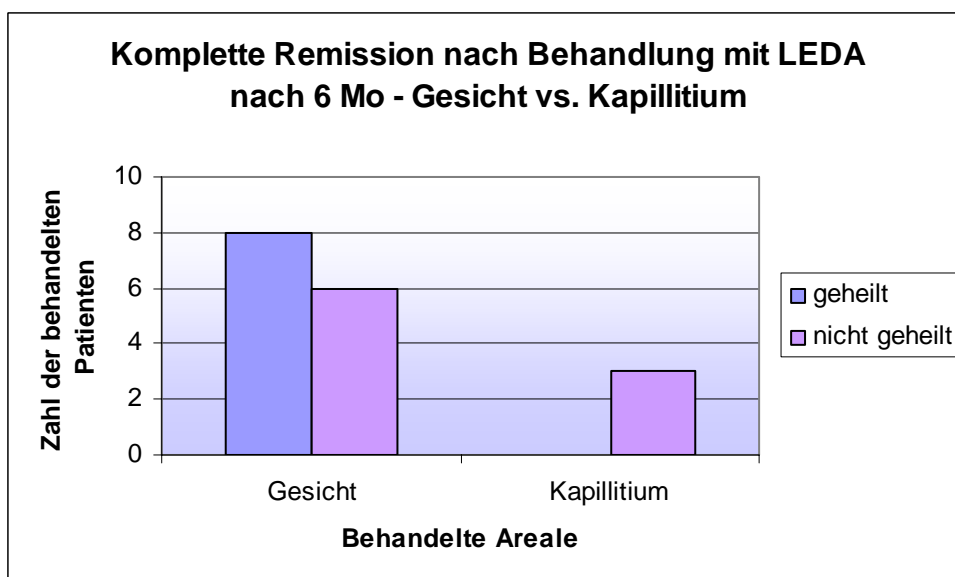


Abb. 10d: Anzahl der Patienten mit kompletter Remission im mit LEDA behandelten Areal nach 6 Mo nach PDT (Gesicht vs. Kapillitium).



Abb. 4 a): AK an der rechten Schläfe; vor der Behandlung; Behandlungsareal LEDA.



Abb. 4 b): Komplette Remission des AK-Areals an der rechten Schläfe; 6 Monate nach PDT; beleuchtet mit LEDA.





Abb. 5 a): AK an der rechten Schläfe; vor der Behandlung; Behandlungsareal PDT 1200L.



Abb. 5 b): Komplette Remission des AK-Areals an der rechten Stirnseite; 6 Monate nach PDT; beleuchtet mit PDT 1200L.



Die kosmetische Beurteilung der periläsionalen Areale ergab 3 Monate nach der Behandlung für das mit der PDT 1200L behandelte Areal in der Summe einen Wert von  $5,82 \pm 2,04$ , für das mit der LEDA behandelte Areal einen Wert von  $5,76 \pm 2,02$ . Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Lampen ( $p=0,317$ ; siehe Tabelle 1). Nach 6 Monaten lagen die Summenwerte bei  $5,94 \pm 2,30$  (PDT 1200L) bzw. bei  $5,88 \pm 2,29$  (LEDA). Auch hier ergab die statistische Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Beleuchtungssystemen ( $p=0,317$ ; siehe Tabelle 1). Das kosmetische Gesamtergebnis der Behandlung beurteilten die Patienten 3 Monate nach der PDT für beide Lichtquellen mit einem Skalenwert von  $9,41 \pm 0,80$ . Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=1$ ). Von ärztlicher Seite wurde das kosmetische Ergebnis nach 3 Monaten mit  $9,18 \pm 1,01$  (PDT 1200L) bzw. mit  $9,18 \pm 0,95$  (LEDA) bewertet (kein statistisch signifikanter Unterschied,  $p=1$ ; siehe Tabelle 1). Nach 6 Monaten bewerteten die Patienten das kosmetische Ergebnis beider Behandlungsareale mit  $9,35 \pm 0,93$ . Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=1$ ). Von ärztlicher Seite wurde das kosmetische Ergebnis nach 6 Monaten mit  $9,12 \pm 1,22$  (PDT 1200L) und mit  $9,18 \pm 1,07$  (LEDA) bewertet. Auch hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Lichtquellen ( $p=0,655$ ; siehe Tabelle 1). Die Analyse zeigte, dass die Patienten nach 3 Monaten 100% der kosmetischen Behandlungsergebnisse in beiden Behandlungsarmen mit 8, 9 oder 10 beurteilten (siehe Abb. 11a). Von ärztlicher Seite wurden nach 3 Monaten 94% der Behandlungsergebnisse mit 8 oder höher bewertet (siehe Abb. 12a), sowohl für die PDT 1200L, als auch für die LEDA. In keinem Fall wurde das kosmetische Ergebnis von ärztlicher Seite oder von Seiten des Patienten mit 3 oder niedriger bewertet (siehe Abb. 11a, 12a).

Nach 6 Monaten wurden von den Patienten in beiden Behandlungsarmen 94% der kosmetischen Ergebnisse mit 8 oder höher beurteilt (siehe Abb. 11b). Aus ärztlicher Sicht wurden 6 Monate nach der PDT 94% der PDT 1200L-Behandlungen bzw. 88% der LEDA-Behandlungen im kosmetischen Ergebnis mit 8, 9, oder 10 bewertet (siehe Abb. 12b). Auch nach 6 Monaten wurde das kosmetische Ergebnis weder aus ärztlicher Sicht, noch aus der Sicht des Patienten mit 3 oder niedriger bewertet (siehe Abb. 11b, 12b).

### Zufriedenheit der Patienten mit dem kosmetischen Ergebnis nach 3 Monaten (n=17)

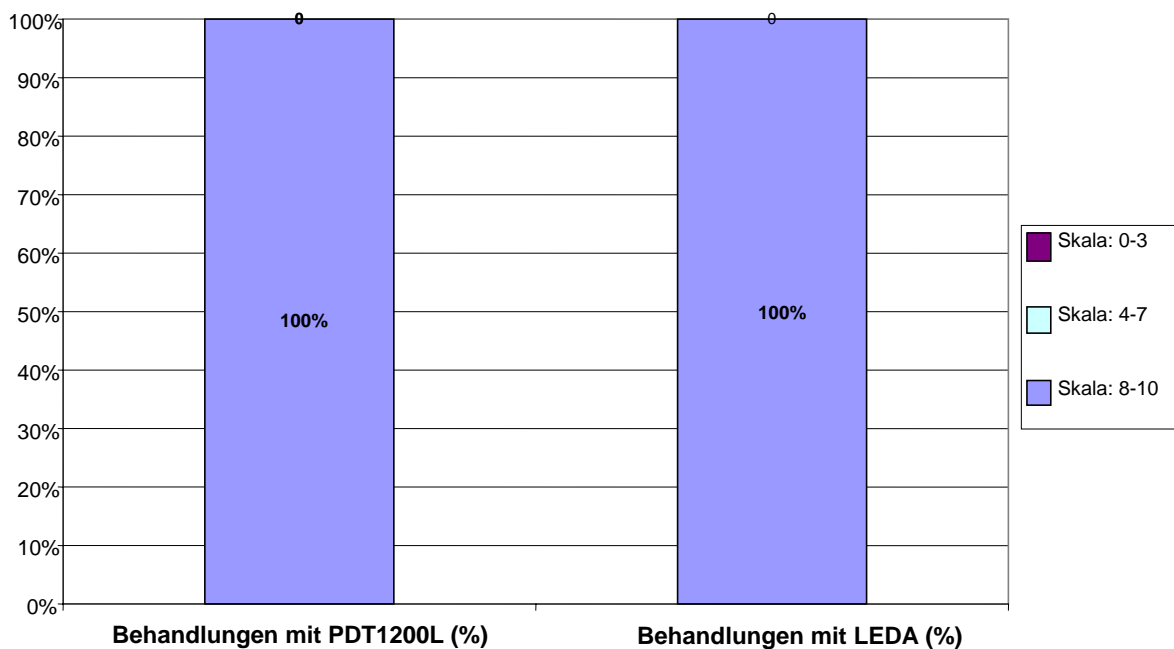


Abb. 11a): Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses der Behandlung durch die Patienten bei der Verlaufskontrolle nach 3 Monaten. Die vergebenen Skalenwerte (auf einer Skala von 0 bis 10) wurden in 3 Gruppen (siehe Legende) zusammengefasst, stellvertretend für ein mittelmäßiges, ein zufrieden stellendes, oder ein hervorragendes Ergebnis.

### Zufriedenheit der Patienten mit dem kosmetischen Ergebnis nach 6 Monaten (n=17)

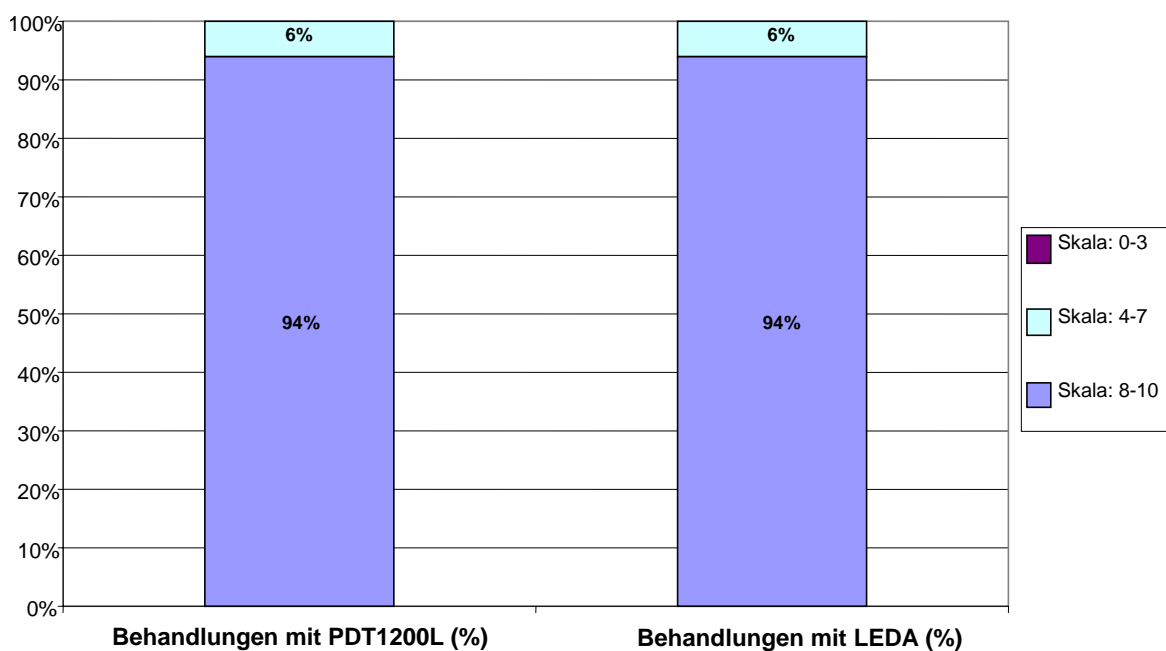


Abb. 11b): Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses der Behandlung durch die Patienten bei der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten. Die vergebenen Skalenwerte (auf einer Skala von 0 bis 10) wurden in 3 Gruppen (siehe Legende) zusammengefasst, stellvertretend für ein mittelmäßiges, ein zufrieden stellendes, oder ein hervorragendes Ergebnis.

### Kosmetische Beurteilung durch den Arzt nach 3 Monaten (n=17)

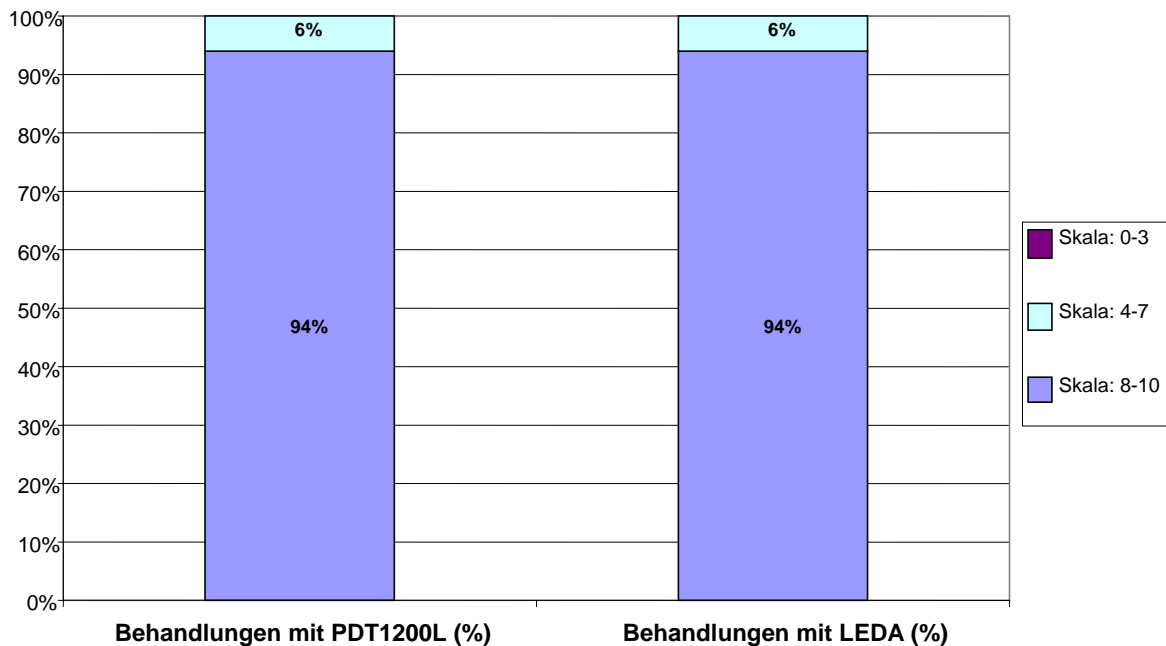


Abb. 12a): Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses der Behandlung aus ärztlicher Sicht bei der Verlaufskontrolle nach 3 Monaten. Die vergebenen Werte (auf einer Skala von 0 bis 10) wurden in 3 Gruppen (siehe Legende) zusammengefasst, stellvertretend für ein mittel-mäßiges, ein zufrieden stellendes, oder ein hervorragendes Ergebnis.

### Kosmetische Beurteilung durch den Arzt nach 6 Monaten (n=17)

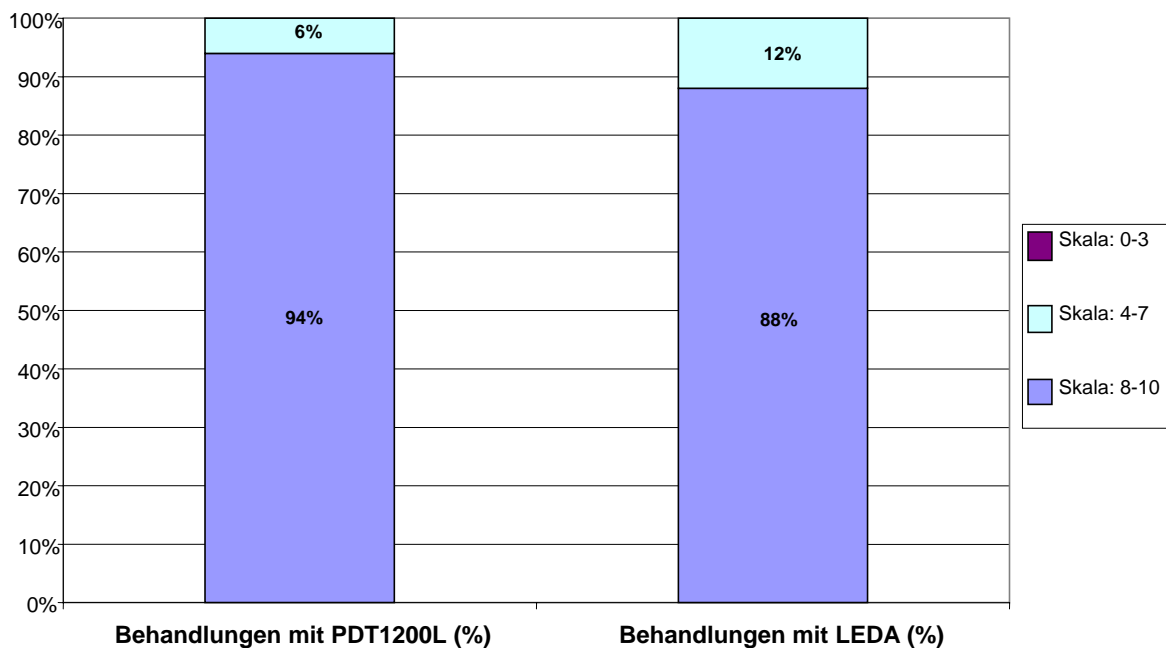


Abb. 12b): Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses der Behandlung aus ärztlicher Sicht bei der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten. Die vergebenen Werte (auf einer Skala von 0 bis 10) wurden in 3 Gruppen (siehe Legende) zusammengefasst, stellvertretend für ein mittel-mäßiges, ein zufrieden stellendes, oder ein hervorragendes Ergebnis.

Die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung lag 3 Monate nach der PDT einheitlich für beide Lampen bei  $9,41 \pm 0,80$ . Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen ( $p=1$ ). Nach 6 Monaten lag der Wert einheitlich bei  $9,35 \pm 0,93$ . Auch hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Lichtquellen ( $p=1$ ). Die Ergebnisse der Patientenzufriedenheit bei den Verlaufskontrollen zeigen sich in Abb. 11a/b und sind auch in Tabelle 3 zusammengefasst.

## V. Diskussion

Aufgrund der Tendenz von AKs, sich in invasive spinözelluläre Karzinome zu entwickeln, ist eine frühzeitige und adäquate Behandlung zwingend erforderlich [4]. Die gängigen Behandlungsmethoden sind Kryotherapie, die topische Behandlung mit 5-Fluorouracil, Diclofenac oder Imiquimod, die Kürettage, Laserablation und Exzision [3].

Diese Therapieregime sind jedoch häufig durch Schmerzen, starke Entzündungsreaktionen während der Behandlung oder durch Narbenbildung und suboptimale kosmetische Ergebnisse gekennzeichnet.

Besonders bei einer Feldkanzerisierung durch AKs, wie sie gerade am unbehaarten Kapillitium und im Gesicht bei anamnestisch starker UV-Exposition auftritt, ist die Photodynamische Therapie mit topischen Photosensibilisatoren, wie ALA oder MAOP, eine hervorragende Behandlungsoption [4]. Die PDT ist durch Remissionsraten gekennzeichnet, die vergleichbar mit denen der invasiven Therapieregime sind, geht jedoch in der Regel mit einem deutlich besseren kosmetischen Ergebnis einher [3]. Neben dem Laser und den häufig verwendeten inkohärenten Lichtquellen wurden LED-Systeme für die topische PDT neu eingeführt. Die vorliegende kontrollierte Split-face-Studie vergleicht systematisch ein LED-System mit einer etablierten inkohärenten Lichtquelle (Hochdruckstrahler) hinsichtlich der therapeutischen Effektivität, der Schmerzhaftigkeit während der Behandlung und des kosmetischen Ergebnisses im Seitenvergleich. Die Gestaltung als Split-face-Studie dient dem direkten, intraindividuellen Vergleich dieser Kriterien, ohne das Ergebnis durch mögliche Non-Responder oder eine interindividuell variierende Porphyrinsynthese zu verfälschen.

Das Emissionsspektrum des LED-Systems stimmt mit Teilen des Absorptionsspektrums von PpIX überein. Licht irrelevanter Wellenlänge wird ausgeschlossen. Eine Interferenz mit anderen körpereigenen Chromophoren wird auf diese Weise weitestgehend reduziert und sowohl eine Photodegradation der Photosensibilisatormoleküle durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) als auch eine Hyperthermie des Gewebes, wie sie bei Lichtquellen mit hoher Lichtintensität auftreten, minimiert [17,39]. Somit wird eine gleichmäßige Lichtdosis in optimaler Lichtintensität erzeugt. Inkohärente Lampensysteme besitzen häufig ein breites Spektrum und emittieren bei fehlenden Filtern ungünstiger Weise auch Licht im Infrarot-Bereich. Dies kann neben einer ungewollten Überhitzung des Gewebes zu Fehlern in der Festlegung der effektiven Lichtdosis führen, da viele Detektoren auch Wellenlängen im infraroten Bereich registrieren, dieser Spektralanteil aber nicht zur photodynamischen Aktivierung geeignet ist (fehlende Absorptionsbanden des Photosensibilisators).

LED-Systeme bieten ein großes Beleuchtungsfeld. Ein bedeutender Vorteil aller Lichtsysteme mit großen Beleuchtungsfeldern ist zum Einen die unaufwendige Behandlung großer Areale (Feldkanzerisierung) und zum Anderen die Miterfassung klinisch inzipienter Herde in der Nachbarschaft der sichtbaren AKs. Letzteres ist ein entscheidender Grund für die langfristige Rezidivfreiheit nach flächiger Beleuchtung.

Zur Darstellung der Nicht-Unterlegenheit des LED-Systems im Vergleich zum etablierten Hochdruckstrahler (PDT 1200L) bei MAOP-PDT wurden 17 Patienten mit AKs (n=131) in einer kontrollierten, randomisierten Studie im Seitenvergleich behandelt. Im Rahmen dieser Studie wurde nur ein Behandlungszyklus durchgeführt, da so kleinere Unterschiede der Therapieregime nicht durch ein „Overtreatment“ maskiert werden. Drei Monate nach der Behandlung wurde eine komplette Remission in 81,8% der 66 AKs erzielt, die mit der inkohärenten PDT 1200L beleuchtet wurden. Bei den 65 Herden, die mit dem LED-System LEDA beleuchtet wurden, kam es bei 80% der Läsionen zu einer kompletten Remission. Diese Ergebnisse korrespondieren mit Angaben in der Literatur [13,16,36,38,50]. Es zeigte sich in diesen Arbeiten, dass bei Herden mit lediglich leichter Gesamtinfiltration und -verhornung viel höhere Remissionsraten erzielt werden konnten, als bei Herden mit mittelgradiger oder starker Gesamtinfiltration und -verhornung.

Auch 6 Monate nach Therapie lag die Remissionsrate für die PDT 1200L noch bei 80,3% und für das LED-System LEDA noch bei 78,5%. In früheren Studien ergaben sich nach dieser Zeitspanne zwar teilweise niedrigere Remissionsraten, bei alleiniger Betrachtung von AKs mit leichter und mittelgradiger Gesamtinfiltration und -verhornung, analog zu der Situation in dieser Studie, ergeben sich allerdings Remissionsraten, die die vorliegenden Ergebnisse bestätigen [13,16,36,38,50].

Ein weiterer das Ergebnis maßgeblich beeinflussender Faktor ist die Lokalisation der jeweiligen AKs am Integument des Patienten. In unserer Studie befanden sich 77,1% (n=101) der behandelten Läsionen im Gesicht, die restlichen 22,9% (n=30) der Läsionen befanden sich auf dem unbehaarten Kapillitium. Nach 3 Monaten waren im Behandlungsarm der PDT 1200L 84,3% (n=43) der Herde im Gesicht abgeheilt, die Remissionsrate der Herde am Kapillitium lag für die PDT 1200L nach 3 Monaten bei 73,3% (n=11). Für die mit der LEDA behandelten Läsionen lag nach 3 Monaten die Remissionsrate im Gesicht bei 84,0% (n=42), am Kapillitium waren nach 3 Monaten 66,7% (n=10) klinisch inapparent. Auch nach 6 Monaten lagen die Remissionsraten in beiden Behandlungsarmen noch sehr hoch. Für die

PDT 1200L lag die Remissionsrate im Gesicht noch bei 82,4% (n=42), am Kapillitium war sie unverändert bei 73,3% (n=11).

Bei den mit der LEDA behandelten Herden waren im Gesicht nach 6 Monaten noch 82,0% (n=41) komplett abgeheilt. Am Kapillitium waren nach 6 Monaten unverändert 66,7% (n=10) der Herde komplett abgeheilt. In diesen Remissionsraten zeigen sich in unserer Studie zwar in beiden Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Gesicht und Kapillitium, allerdings fällt für beide Beleuchtungssysteme ein schlechteres Ergebnis in der Behandlung am Kapillitium befindlicher Herde auf. 2006 berichteten Babilas et al. über eine Studie an 40 Patienten mit AKs (n=584), die mittels PDT mit 20%iger ALA behandelt wurden [2]. Die in dieser Studie behandelten Herde befanden sich zu 81% an Gesichtshaut und Kapillitium, 15% der Herde befanden sich an den Handrücken und 4% der behandelten Herde waren an den Extremitäten zu finden. Nach 6 Monaten lagen die Remissionsraten für die inkohärente Lichtquelle und das verwendete LED-System insgesamt bei 37,9% bzw. bei 38,8%. Diese deutlich niedrigeren Remissionsraten sind einerseits erklärbar durch den hohen Anteil an Herden mit einer mittelgradigen oder starken Gesamtinfiltration und -keratose von 65%. Für die Herde mit nur leichter Gesamtinfiltration und -keratose lagen diese Werte nach 6 Monaten bei 70,5% für die inkohärente Lichtquelle bzw. bei 72% für das LED-System.

Andererseits spielt bei den in dieser Studie erzielten niedrigeren Remissionsraten auch die Lokalisation der AKs an zum Teil schlechter ansprechenden Hautarealen als der Gesichtshaut eine Rolle. So scheint eine Sensibilisierung der Talgdrüsen in den behandelten Hautpartien Einfluss auf ein Ansprechen auf die Therapie zu haben. Da in der Gesichtshaut mehr Talgdrüsen vorhanden sind als am Kapillitium, wurden in dieser Region bessere Ergebnisse in der Remission erzielt.

Auf ein unterschiedliches Ergebnis bezüglich der verschiedenen Lokalisationen der AKs wurde in der oben genannten Studie nicht eingegangen.

In einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Studie des Inselspitals Bern in der Schweiz zeigten Stritt et al., dass unterschiedliche Hautareale unterschiedliche Heilungskapazitäten aufweisen. Sie analysierten die Ergebnisse von 142 Patienten mit teilweise ausgeprägtem AK-Befund, die zwischen 2001 und 2003 mit PDT behandelt wurden. Die Patienten bekamen bei AKs in Gesicht, am Kapillitium und Handrücken zunächst eine PDT. Bei unvollständiger Abheilung wurde nach 3 Monaten eine zweite Lichtbehandlung durchgeführt. Bei der Behandlung, die unter vergleichbaren Bedingungen mit der inkohärenten Lampe PDT 1200 durchgeführt wurde, beobachtete man nach einmaliger PDT komplette bzw. partielle

Remissionen der AKs im Gesicht von 90%. Von den AKs, die sich an der unbehaarten Kopfhaut befanden, heilten 88% der Herde komplett oder teilweise ab. Von den Läsionen an den Handrücken kam es in 79% zu einer kompletten oder partiellen Remission. Auch nach einer erneut durchgeführten PDT bei den nicht komplett abgeheilten Patienten ergaben sich vergleichbare Ergebnisse (komplette Remission am Kapillitium in 86%, im Gesicht in 89% und an den Händen in 75%) [55].

Im Vergleich dazu untersuchten Stritt et al. die komplette und partielle Remission nach einmaliger LED-PDT bei Patienten mit AKs in Gesicht, an Kapillitium und Händen unter mit unseren Vorgaben vergleichbaren Bedingungen. Hier zeigte sich, dass alle Läsionen an Kapillitium und Händen nach 6 Monaten lediglich eine partielle Remission aufwiesen [55]. Die Tendenz zu einer verhältnismäßig geringeren Remissionsrate am Kapillitium lässt sich auch in unserer Arbeit sowohl für den inkohärenten Halogenstrahler als auch für das LED-System erahnen. Aufgrund der geringen Fallzahlen ergibt sich aber in unserer Untersuchung kein statistisch signifikanter Unterschied.

Unsere Untersuchung ergab, dass die Patienten nach 3 Monaten auf der mit der PDT 1200L behandelten Seite im Gesicht zu 64,3% läsionsfrei waren (n=9). Die Patienten, die am Kapillitium behandelt wurden waren nach 3 Monaten auf der Seite der PDT 1200L in 33,3% läsionsfrei, allerdings entspricht dies einem Patient von drei. Auf der Seite, die mit der LEDA beleuchtet wurde, waren im Gesicht 64,3% der Patienten (n=9) nach 3 Monaten komplett geheilt. Am Kapillitium kam es in diesem Behandlungsarm bei allen Patienten lediglich zu einer partiellen Remission (n=3).

Nach 6 Monaten waren auf der mit der PDT 1200L behandelten Seite noch 57,1% der Patienten mit Herden im Gesicht (n=8) ohne AKs. Am Kapillitium war nach 6 Monaten kein Patient dauerhaft abgeheilt. Nach 6 Monaten waren auf der Seite der LEDA 57,1% der Patienten mit AKs im Gesicht (n=8) dauerhaft läsionsfrei. Am Kapillitium war im Behandlungsarm der LEDA, wie auf der Seite der PDT 1200L, kein Patient komplett abgeheilt. Auch diese Daten korrespondieren mit den Ergebnissen der oben genannten Studie von Stritt et al.. Insgesamt ließ sich auch dort für die Patienten mit AKs am Kapillitium selbst nach wiederholter PDT ein schlechteres Ergebnis erzielen als für Patienten mit AKs im Gesicht. Auch die untersuchte PDT mit dem LED-System ergab, unseren Ergebnissen entsprechend, nach einmaliger Beleuchtung für die Patienten mit Herden am Kapillitium lediglich eine partielle Abheilung der behandelten Läsionen [55]. Allerdings lässt sich auch diesbezüglich aufgrund der niedrigen Fallzahlen in unserer Studie nur vermuten, dass die



Patienten mit AKs am Kapillitium schlechter auf eine PDT ansprechen, unabhängig von den hier verwendeten Lichtquellen.

Juzeniene et al. verglichen ein LED-System mit einer inkohärenten Lichtquelle bezüglich der Eindringtiefe des Lichts in das Gewebe. Hierbei ergab sich eine größere effektive Eindringtiefe des LED-Systems [26]. Für eine erfolgreiche Behandlung auch dickerer, tumoröser Herde spielt die Penetrationstiefe eine entscheidende Rolle. In diesem Zusammenhang wurde das LED-System aufgrund experimenteller Daten als die besser geeignete Lichtquelle bezeichnet. Eine klinische Studie wurde in diesem Zusammenhang leider nicht durchgeführt.

Die Schmerzen während der Beleuchtung wurden auf der VAS im Mittel in beiden Behandlungsarmen als gleich stark angegeben ( $5,72 \pm 2,25$  für die inkohärente Lichtquelle;  $5,71 \pm 2,44$  für das LED-System). Dies entspricht den Ergebnissen einer früheren Studie von Babilas et al., die unter Verwendung der gleichen Beleuchtungsparameter eine nicht statistisch signifikant unterschiedliche Schmerzhaftigkeit während der Beleuchtung für Hochdruckstrahler und LED-System ergab [2]. Clark et al. und Fijan et al. berichteten zwar, dass der Schmerz mit zunehmender Lichtdosis stärker wird [9,14], doch muss berücksichtigt werden, dass bei der höheren Lichtdosis des inkohärenten Hochdruckstrahlers nur ein Teil des emittierten Lichts das Absorptionsmaximum von PpIX trifft und somit nur ein Teil der Lichtdosis zur Bildung von ROS und zu den konsekutiven und schmerzhaften Gewebseffekten beiträgt. Juzeniene et al. gaben den Temperaturanstieg gesunder, menschlicher Haut nach einer Lichtexposition von 10 min um  $9 \pm 1^\circ\text{C}$  für eine inkohärente Lichtquelle und um  $1 \pm 1^\circ\text{C}$  für ein LED-System an [26]. Da jedoch der Temperaturanstieg nicht der entscheidende Mechanismus der Schmerzentstehung bei der PDT ist, widerspricht dieser Bericht nicht der in der vorliegenden Studie detektierten, gleich verteilten Schmerzempfindung. Den vorliegenden Ergebnissen entsprechend berichteten Babilas et al. und Grapengiesser et al., dass der Schmerz nicht von der verwendeten Lichtdosis abhängig ist [2,24]. Eine Abhängigkeit der Schmerzhaftigkeit von der verwendeten Lichtintensität kann nach Datenlage bei Verwendung eines LED-Systems ebenfalls nicht konstatiert werden. So wurden von Babilas et al. bei Nutzung der Lichtintensitäten  $50 \text{ mW cm}^{-2}$  (VAS:  $6,40 \pm 2,63$ ; [1]),  $80 \text{ mW cm}^{-2}$  (VAS:  $6,95 \pm 1,73$ ; [2]) und  $120 \text{ mW cm}^{-2}$  (VAS:  $5,71 \pm 2,44$ ; vorliegende Studie) eine analoge Schmerzhaftigkeit dokumentiert. Bemerkenswerterweise war trotz deutlicher Schmerzhaftigkeit der Therapie in keinem Fall ein Therapieabbruch erforderlich. Die Patientenzufriedenheit war trotz der Schmerzhaftigkeit sehr hoch. Sandberg et al. untersuchten die Möglichkeit der Beeinflussung des PDT-induzierten Schmerzes durch eine

einwöchige Vorbehandlung mit einer Capsaicin Creme. Die sechs vorbehandelten Probanden (n=10 AKs) gaben auf der VAS keine signifikant andere Schmerzhaftigkeit an, als die Kontrollgruppe. Im Rahmen der Studie konnten Sandberg et al. zeigen, dass die Schmerzhaftigkeit der PDT mit dem Ausmaß der Rötung und der Anzahl der behandelten AKs korreliert [42]. Skiveren et al. untersuchten in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (n=28) die Effektivität und die Nebenwirkungen einer topischen Vorbehandlung des Beleuchtungsareals (10 min vor PDT) mit einem Morphingel (0,3%) zur Reduktion der Schmerzhaftigkeit einer topischen PDT von AKs und BCCs. Die Vorbehandlung ergab keine signifikante Änderung in der Schmerzhaftigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Somit ist die Beteiligung von Opioidrezeptoren an der Schmerzempfindung bei PDT fraglich [45].

In Bezug auf das kosmetische Ergebnis war klinisch kein Unterschied zwischen beiden Lichtquellen festzustellen (Tabelle 1, Abb. 4, 5). Das hervorragende kosmetische Ergebnis der PDT, wie es in dieser Studie dokumentiert wurde, ist in gutem Einklang mit der Literatur [1,2,15,51]. Auffallend ist die Tatsache, dass sich auch der kosmetische Eindruck der periläsionalen Areale 3 Monate und 6 Monate nach der PDT deutlich bessert. Nach 3 Monaten waren die Summenwerte für die periläsionalen Hautareale beider Lampen statistisch signifikant niedriger als vor der Behandlung (für das PDT 1200L-Areal:  $p=0,001$ ; für das LEDA-Areal:  $p=0,000$ ). Auch nach 6 Monaten waren die Werte beider Lampen statistisch signifikant niedriger als vor der PDT (für das PDT 1200L-Areal:  $p=0,002$ ; für das LEDA-Areal:  $p=0,001$ ). Diese Daten decken sich mit der Literatur; zahlreiche andere Autoren berichten von einem supportiven Einfluss der PDT auf das kosmetische Erscheinungsbild der Haut [12,22,41,52].

## **VI. Zusammenfassung**

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie eine äquivalente therapeutische Wirksamkeit der MAOP-PDT in der Behandlung Aktinischer Keratosen unter Verwendung der inkohärenten Lichtquelle PDT 1200L und des LED-Systems LEDA. In der Schmerzhaftigkeit unterscheiden sich beide Lichtquellen nicht signifikant voneinander. Das kosmetische Ergebnis für beide Lichtquellen wurde sowohl von ärztlicher Seite, als auch von den Patienten als hervorragend beurteilt. Das kosmetische Erscheinungsbild der periläsionalen Areale kann durch die Durchführung einer MAOP-PDT verbessert werden.

## VII. Literaturverzeichnis

1. Babilas P, Knobler R, Hummel S, Gottschaller C, Maisch T, Koller M, Landthaler M, Szeimies RM (2007) Variable Pulsed Light less painful than light emitting diodes for topical photodynamic therapy of actinic keratoses: a prospective randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 157: 111-117
2. Babilas P, Kohl E, Maisch T, Backer H, Gross B, Branzan AL, Baumler W, Landthaler M, Karrer S, Szeimies RM (2006) In vitro and in vivo comparison of two different light sources for topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 154: 712-718
3. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM (2003) Die aktinische Keratose. *Hautarzt* 54:551-562
4. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton CA (2007) Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *J Am Acad Dermatol* 56:125-143
5. Brancalion L, Moseley H (2002) Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 17:173-186
6. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ (1996) Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis and tumor promotion. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1:136-142
7. Campanelli A, Naldi L (2002) A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05%) on the development of actinic keratoses. *Dermatology* 205:146-152
8. Chen Z, Corey DR (2003) Telomerase inhibitors: a new option for chemotherapy. *Adv Cancer Res* 87:31-58
9. Clark C, Bryden A, Dawe R, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH (2003) Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 19:134-141
10. Dinehart SM (2000) The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 42:25-28
11. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP (1991) Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 127:1029-1031
12. Dover JS, Bhatia AC, Stewart B, Arndt KA (2005) Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. *Arch Dermatol* 141:1247-1252

13. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, Kempf W (2004) A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol* 151:196-200
14. Fijan S, Honigsmann H, Ortel B (1995) Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta-aminolaevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol* 133:282-288
15. Fink-Puches R, Hofer A, Smolle J, Kerl H, Wolf P (1997) Primary clinical response and long-term follow-up of solar keratoses treated with topically applied 5-amino-levulinic acid and irradiation by different wave bands of light. *J Photochem Photobiol B* 41:145-151
16. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, Thai KE, Murrell D, Weightman W, Anderson C, Reid C, Watson A, Foley P (2003) A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 14:99-106
17. Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H (1998) Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol* 68:218-221
18. Frost CA, Green AC (1994) Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 131:455-464
19. Fu W, Cockerell CJ (2003) The actinic (solar) keratosis: a 21<sup>st</sup>-century perspective. *Arch Dermatol* 139:66-70
20. Fulton JE, Rahimi AD, Helton P, Dahlberg K, Kelly AG (1999) Disappointing results following resurfacing of facial skin with CO<sub>2</sub> lasers for prophylaxis of keratoses and cancers. *Dermatol Surg* 25:729-732
21. Gebauer K, Brown P, Varigos G (2003) Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol* 44:40-43
22. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA (2006) Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. *Dermatol Surg* 32:795-801
23. Graham JH (1976) Precancerous lesions of the skin. *Prim Care* 2:699-716
24. Grapengiesser S, Ericson M, Gudmundsson F, Larko O, Rosen A, Wennberg AM (2002) Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. *Clin Exp Dermatol* 27:493-497
25. Jiang SB, Levine VJ, Nehal KS, Baldassano M, Kamino H, Ashinoff RA (2000) Er:YAG laser for the treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 26:437-440

26. Juzeniene A, Juzenas P, Ma LW, Iani V, Moan J (2004) Effectiveness of different light sources for 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 19:139-149
27. Karrer S, Bäumler W, Abels C, Hohenleutner U, Landthaler M, Szeimies RM (1999) Long-pulse dye laser for photodynamic therapy: investigations in vitro and in vivo. *Lasers Surg Med* 25:51-59
28. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ (1999) A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 41:414-418
29. Leffell DJ (2000) The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 42:18-22
30. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S (2002) Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratoses. *Clin Ther* 24:990-1000
31. Lubritz RR, Smolewski SA (1982) Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 7:631-632
32. Marks R, Rennie G, Selwood TS (1988) Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1:795-797
33. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS (2000) Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 142:1154-1159
34. Meyer T, Arndt R, Christophers E, Nindl I, Stockfleth E (2001) Importance of human papillomaviruses for the development of skin cancer. *Cancer Detect Prev* 25:533-547
35. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, McCray M, Monroe AB, Tschen E, Wolf JE Jr (1991) A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 24:738-743
36. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, Yamauchi PS (2003) Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 48:227-232
37. Persaud AN, Shamelova E, Sherer D, Lou W, Singer G, Cervera C, Lamba S, Lebwohl MG (2002) Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 47:553-556
38. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, Fowler JF Jr, Glazer SD, Goodman JJ, Hruza LL, Jeffes EW, Ling MR, Phillips TJ, Rallis TM, Scher RK, Taylor CR, Weinstein GD (2004) Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol* 140:41-46

39. Pogue BW, Momma T, Wu HC, Hasan T (1999) Transient absorption changes in vivo during photodynamic therapy with pulsed-laser light. *Br J Cancer* 80:344-351
40. Rosen RH, Studniberg H (2003) Solar keratoses: analysis in a dermatological practice in Australia. *Australas J Dermatol* 44:34-39
41. Ruiz-Rodriguez R, Lopez-Rodriguez L (2006) Nonablative skin resurfacing: the role of PDT. *J Drugs Dermatol* 5:756-762
42. Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I, Ros AM, Synnerstad I, Karlsson M, Gudmundson F, Ericson MB, Larko O, Wennberg AM (2006) Important factors for pain during photodynamic therapy for actinic keratosis. *Acta Derm Venereol* 86:404-408
43. Sander CA, Pfeiffer C, Kligman AM, Plewig G (1997) Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 36:236-238
44. Schwartz RA (1996) Therapeutic perspectives in actinic and other keratoses. *Int J Dermatol* 35:533-538
45. Skiveren J, Haedersdal M, Philipsen PA, Wiegell SR, Wulf HC (2006) Morphine gel 0.3% does not relieve pain during topical photodynamic therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 86:409-411
46. Soler AM, Angell-Petersen E, Warloe T, Tausjo J, Steen HB, Moan J, Giercksky KE (2000) Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-amino-levulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylenediaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. *Photochem Photobiol* 71:724-729
47. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, Christophers E (2002) A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 138:1498-1502
48. Szeimies RM, Hein R, Bäuml W, Heine A, Landthaler M (1994) A possible new incoherent lamp for photodynamic treatment of superficial skin lesions. *Acta Derm Venereol* 74:117-119
49. Szeimies RM, Jocham D, Landthaler M (Hrsg) (2003) *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie*, S. 29, 30, 32, 35, 36, 39, 40, 42, 44-47, 59. Blackwell Verlag GmbH, Berlin/Wien
50. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, Sidoroff A, Hempel M, Ulrich J, Proebstle T, Meffert H, Mulder M, Salomon D, Dittmar HC, Bauer JW, Kernland K, Braathen L (2002) Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 47:258-262
51. Szeimies RM, Karrer S, Sauerwald A, Landthaler M (1996) Photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses: an initial clinical study. *Dermatology* 192:246-251

52. Touma DJ, Gilchrest BA (2003) Topical photodynamic therapy: a new tool in cosmetic dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 22:124-130
53. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, Remington L, Jacks T, Brash DE (1994) Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 372:773-776
54. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E (2002) Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 160:251-258
55. Stritt A, Merk HF, Braathen LR, von Felbert V (2008) Photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis. *Photochem Photobiol* 84:388-398



## VIII. Lebenslauf

### *Persönliche Daten*

Richard Travnik  
geb. am 24.05.1983 in Köln

### *Schulbildung*

1989-1993      Grundschule in Simbach am Inn  
1993-2002      Tassilo-Gymnasium in Simbach  
2002            Abitur am Tassilo-Gymnasium

### *Hochschulstudium*

2002-2008      Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg

2004            Ärztliche Vorprüfung/1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2004-2008      Klinischer Teil des Studiums an der Universitätsklinik  
Regensburg nach neuer ÄAppO

2005            Beginn der Dissertation: Klinische Studie in der Dermatologie  
über Photodynamische Therapie aktinischer Keratosen

2007-2008      Praktisches Jahr:  
- Spital Bülach (Lehrkrankenhaus der Universität Zürich, Schweiz),  
Klinik für Innere Medizin  
- Universitätsklinikum UNESP Botucatu, SP/Brasilien, Klinik für  
Chirurgie  
- Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Dermatologie

2008            Erfolgreicher Abschluss des Studiums mit dem 2. Abschnitt der  
Ärztlichen Prüfung

### *Famulaturen*

Feb 2005      Simbach am Inn: Innere Medizin/Kardiologie  
Aug 2005      Leverkusen: Allgemeinmedizin  
Sept 2005      Leverkusen: Unfallchirurgie  
März 2006      Universitätsklinikum Regensburg: Dermatologie  
Aug 2006      UNESP in Botucatu/SP, Brasilien: Infektiologie und Tropenmedizin  
März 2007      UNESP in Botucatu/SP, Brasilien: Dermatologie

### *Sprachen*

Deutsch (Muttersprache), Englisch (fließend), Portugiesisch (fließend),  
Französisch (Grundkenntnisse), Latein (Latinum)

## **IX. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies gilt mein besonderer Dank für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, sein Interesse am Fortgang der Untersuchung und seine Beratung und Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. Philipp Babilas ganz herzlich für seine ausgesprochen gute Betreuung. Durch seine jederzeit freundliche Unterstützung und Anleitung bei der Durchführung der Studie sowie die Korrektur des Manuskripts, hat er großen Beitrag bei der Entstehung meiner Dissertationsarbeit geleistet.

Des Weiteren möchte ich Frau Christine Fabritius für die technischen Details bei der Vervollständigung meiner Fotoserie danken und allen, die mir direkt oder indirekt zur Seite gestanden haben.

Meiner Familie, die mir meine Ausbildung ermöglicht und mich stets uneingeschränkt unterstützt hat, danke ich dafür von ganzem Herzen.